



АУТИЗМ и нарушения развития
Autism and Developmental Disorders (Russia)

№ 1 (62)

2019



ISSN 1994-1617



9 771994 161015

12+

Научно-практический журнал

АУТИЗМ И НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный психолого-педагогический университет» (ФГБОУ ВО МГППУ)

Редакционный совет:

Алехина С.В., председатель редакционного совета, кандидат психологических наук, доцент, директор Института проблем интегрированного (инклюзивного) образования, проректор по инклюзивному образованию МГППУ

Ахутина Т.В., доктор психологических наук, заведующая лабораторией нейропсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова

Бородина Л.Г., кандидат медицинских наук, врач-психиатр, доцент кафедры клинической и судебной психологии факультета юридической психологии МГППУ

Дименштейн Р.П., председатель Правления РБОО «Центр лечебной педагогики»

Волосовец Т.В., кандидат педагогических наук, директор ФГБНУ «Институт изучения детства, семьи и воспитания РАО»

Горбачевская Н.Л., доктор биологических наук, руководитель научной лаборатории Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра МГППУ

Левченко И.Ю., доктор психологических наук, заведующая лабораторией инклюзивного образования Института специального образования и комплексной реабилитации МГППУ

Морозов С.А., кандидат биологических наук, Председатель Общества помощи аутичным детям «Добро», ведущий научный сотрудник Центра дошкольного, общего, дополнительного и коррекционного образования ФГАУ ФИРО

Симашкова Н.В., доктор медицинских наук, заведующая отделом детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Шведовская А.А., кандидат психологических наук, начальник управления информационными и издательскими проектами МГППУ, доцент кафедры возрастной психологии факультета психологии образования МГППУ

Шпицберг И.Л., руководитель Центра реабилитации инвалидов детства «Наш Солнечный Мир», член Правления Международной ассоциации «Autism Europe»

Редакционная коллегия:

Хаустов А.В., главный редактор, кандидат педагогических наук, директор Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с РАС МГППУ

Садикова И.В., редактор, методист Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с РАС МГППУ

Власова О.А., ответственный секретарь, методист Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с РАС МГППУ

Шведовский Е.Ф., ответственный секретарь, методист Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с РАС МГППУ

The Editorial Council:

Alekhina S.V., Chairman of the editorial board, PhD in Psychology, associate Professor, director of the Institute of integrated (inclusive) education, the deputy rector of MSUPE for inclusive education

Akhutina T.V., Doctor in Psychology, the head of the laboratory of neuropsychology faculty of psychology, Moscow State University. M.V. Lomonosov

Borodina L.G., PhD in Medicine, psychiatrist, associate professor of the Department of clinical and judicial psychology of the Faculty of judicial psychology of MSUPE

Dimenshtein R.P., Chairman of the «Center for curative pedagogics»

Volosovets T.V., PhD in Pedagogy, Director of «Institute for the study of childhood, family and education of the Russian Academy of Education»

Gorbachevskaya N.L., Doctor in Biology, the Head of the Scientific Laboratory of the Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support for Children with ASD of MSUPE

Levchenko I.Y., Doctor in Psychology, the Head of Inclusive Education in the Institute of Special Education and Comprehensive Rehabilitation in MSPU

Morozov S.A., PhD in Biology, President of Society of assistance to autistic children «Dobro», senior research fellow at the Centre pre-school, general, supplementary and remedial education of Federal Education Development Institut

Simashkova N.V., Doctor in Medicine, the head of the Department of child psychiatry of the Mental Health Research Center (MHRC)

Shvedovskaya A.A., PhD in Psychology, the Head of Information and Publishing Projects Department in Moscow State University of Psychology and Education, Associate professor Developmental Psychology Chair, Department of Psychology of Education in MSUPE

Spitzberg I.L., Director of the rehabilitation Center for disabled children «Our Sunny World», member The Board of the International Association Autism Europe

The Editorial Board:

Khaustov A.V., Chief Editor, PhD in Pedagogy, director of the MSUPE Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support for Children with ASD of MSUPE

Sadikova I.V., Editor, methodologist of the Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support for Children with ASD of MSUPE

Vlasova O.A., Executive Secretary, methodologist of the Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support for Children with ASD of MSUPE

Shvedovsky E.F., Executive Secretary, methodologist of the Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support for Children with ASD of MSUPE

На 1-й странице обложки – фото здания Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с РАС (Архитектурная мастерская А.А. Чернихова).

На 4-й странице обложки – рисунок Марии Смирновой, сотрудницы АНО «Центр реабилитации инвалидов детства “Наш Солнечный Мир”».

Переводчик: Шведовский Е.Ф.

Дизайн и компьютерная верстка: Баскакова М.А.

Корректор: Мамонтов Ю.В.

Журнал «Аутизм и нарушения развития» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-53003 от 01 марта 2013 г.

Журнал издается с марта 2003 г.

Периодичность – 4 номера в год, объем 72 с.

Уважаемые читатели!

Редакция напоминает о том, что журнал распространяется только по подписке через ОАО «Агентство “Роспечать”». Подписной индекс – 82287 в каталоге «Газеты. Журналы»

Электронная версия журнала на портале психологических изданий МГППУ:

<http://psyjournals.ru/autism>

Страница журнала в Научной электронной библиотеке:

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=28325

При перепечатке

ссылка на журнал «Аутизм и нарушения развития» обязательна.

Адрес редакции: 127427, Москва, ул. Кашенкин Луг, д. 7.

Телефоны: +7(495) 619-21-88

8-916-294-55-94

E-mail: autismjournal2003@gmail.com



АУТИЗМ И НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Научно-практический журнал

Т. 17. № 1 (62) – 2019

Специальный выпуск
по итогам VI Международной
научно-практической конференции
«Аутизм. Вызовы и решения»

AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISORDERS (RUSSIA)

Scientific and practical journal

Vol. 17. No 1 (62) – 2019

The special issue
**on the VI International Research and Practical
Conference «Autism. Challenges and Solutions»**

Московский государственный психолого-педагогический университет
Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения
детей с расстройствами аутистического спектра
Moscow State University of Psychology & Education
Federal Resource Center for Integrated Support to Children with ASD



CONTENTS

<i>A.V. Khaustov</i> Editor's Note	3
<i>S.M. Edelson (USA)</i> Research Issues Involving the Biology of Autism	4
<i>N. Rabbani (U.K.),</i> <i>P.J. Thornalley (Qatar)</i> Autism Spectrum Disorders – in Search of Mechanistic Biomarkers	15
<i>D.M. Dhosche (USA)</i> Catatonia in Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Therapy and Clinical Science. <i>Translated from English</i> <i>by L.G. Borodina</i>	24
<i>A. Dibari, D. Rizzi (Italy)</i> ABA in Teaching to Individuals with Special Needs: The Role of the Transitive Conditioned Establishing Operation in Teaching Novel Verbal Behavior and Other Meaningful Responses	36
<i>S.I. Polyakova (Russia)</i> The Pathophysiological Rationale for Personalized Metabolic Therapy of ASD. Promising Treatments	55
NEWS, EVENTS, DOCUMENTS	71

СОДЕРЖАНИЕ

<i>А.В. Хаустов</i> Колонка главного редактора	3
<i>С.М. Эдельсон (США)</i> Научные вопросы, связанные с биологией аутизма	4
<i>Н. Раббани (Великобритания),</i> <i>П.Дж. Торналли (Катар)</i> Расстройства аутистического спектра: в поисках биомаркеров крови	15
<i>Д.М. Досие (США)</i> Кататония и расстройства аутистического спектра: диагностика, терапия и клиническая наука. <i>Перевод с английского: Л.Г. Бородина</i>	24
<i>А. Дибари, Д. Рицци (Италия)</i> АВА для лиц с особыми потребностями: функция транзитивно-условного формирующего действия для обучения новому вербальному поведению и другим значимым ответам	36
<i>С.И. Полякова (Россия)</i> Патофизиологическое обоснование персонализированной метаболической терапии РАС. Перспективные методы лечения	55
НОВОСТИ, СОБЫТИЯ, ДОКУМЕНТЫ	71

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

EDITOR'S NOTE

Уважаемые читатели!

Предлагаемый вашему вниманию тематический номер журнала «Аутизм и нарушения развития» включает публикации экспертов, спикеров VI Международной научно-практической конференции «Аутизм: вызовы и решения», прошедшей в Москве 19–21 апреля 2018 г.

Редакция выражает благодарность АНО «Центр проблем аутизма» и лично его президенту Е.Е. Меню за вклад в развитие системы помощи детям с РАС в России и за сотрудничество при формировании спецвыпуска журнала. Также благодарим спикеров конференции: S.M. Edelson, N. Rabbani, P.J. Thornalley, D.M. Dhossche, A. Dibari, D. Rizzi и доктора биологических наук С.И. Полякову, предоставивших статьи в этот номер журнала «Аутизм и нарушения развития».

Редакция также благодарит сотрудников научной лаборатории ФРЦ МГППУ за оказанную помощь при подготовке статей к публикации.

Мы надеемся, что материалы о зарубежном и отечественном научно-практическом опыте решения вопросов аутизма, публикуемые на страницах этого выпуска журнала «Аутизм и нарушения развития», будут востребованы специалистами, родителями и самым широким кругом читателей, неравнодушных к этой острой социальной проблеме.

А.В. Хаустов

Dear readers!

The special issue of the journal Autism and Developmental Disorders (Russia) includes publications of experts and speakers of the VI International Scientific and Practical Conference “Autism: Challenges and Solutions”, held in Moscow on April 19–21 2018.

The editorial expresses gratitude to the autonomous non-profit organization “Center for Autism Problems” and personally to its President Ekaterina Men’ for the contribution to the development of a system of support to children with ASD in Russia and for the cooperation in formation of a special issue of the journal. We also thank the speakers of the conference submitted articles to present issue of the journal: S.M. Edelson, N. Rabbani, P.J. Thornalley, D.M. Dhossche, A. Dibari, D. Rizzi and Svetlana Polyakova, Ph.D. in Biological Sciences.

The editorial also thanks the fellows of the scientific laboratory of the Federal Resource Center of MSUPE for the assistance in preparing articles for publication.

We hope that the foreign and domestic scientific and practical experience in autism, published on the pages of this issue of the Journal “Autism and Developmental Disorders (Russia)” will be sought after by specialists, parents and the widest circle of readers who are not indifferent to this acute social problem.

A.V. Khaustov

Research Issues Involving the Biology of Autism

S.M. Edelson*,
Autism Research Institute,
San Diego, California, USA,
director@autism.com

This article provides an overview and discussion on many of the major topics currently discussed in the autism research community. These topics include: prevalence, male-to-female ratio, diagnosis, genetics, environmental factors, neurology, medical comorbidities, sensory processing, and behavior. The article concludes with a discussion of future research in the field of autism.

Keywords: autism spectrum disorder, prevalence, male female ratio, diagnosis, medical comorbidities, sensory processing, behavior.

Introduction

The term “autism” was first used in 1943 to describe a small group of children whose behaviors were noticeably different from the behaviors of those who were mentally retarded or schizophrenic (Kanner, 1943). A turning point in the field came in 1964, when Dr. Bernard Rimland argued convincingly that autism was not caused by emotionally neglectful parents – the prevailing theory at that time – but rather was a result of one or more underlying biological impairments involving genetics and neurology (Rimland, 1964). In this article, I will discuss numerous research issues involving the biology of autism.

to this time, the reported rate was approximately 1 in 2,000 children (or 4.5 in 10,000). More recently, the Centers for Disease Control and Prevention, a U.S. health agency, reported a rate of 1 in 59 children (Baio et al., 2018). The prevalence rate varies throughout the United States, with a high of 1 in 34 in the state of New Jersey and a low of 1 in 77 in the state of Arkansas.

A question often posed is: “Is there really an increase in autism, or is there a better awareness, resulting in more children diagnosed with autism?” Research is mixed regarding this important issue (Hoffman et al., 2017; Weintraub, 2011); however, one can argue that autism today is prevalent worldwide.

Prevalence

The prevalence rate of autism began to increase in the late 1980s (McDonald & Paul, 2010). Prior

Males and females

Another important issue is the relatively high number of males with autism spectrum

For citation:

Edelson S.M. Research Issues Involving the Biology of Autism. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism & Developmental Disorders (Russia)*. 2019. Vol. 17. No 1 (62). Pp. 4–14. doi: 10.17759/autdd.2019170101

* *Edelson, Stephen M.*, Ph.D. Executive Director, Autism Research Institute, San Diego, California, USA. E-mail: *director@autism.com*

Affiliation:

Autism Research Institute, San Diego, CA, USA.

disorder (ASD). Historically, males outnumbered females at a rate of 3 to 1. Starting in the 1990s, the reported ratio increased to 4 or 5 males to 1 female (Fombonne, 2009). However, a recent meta analysis indicates a 3 to 1 male to female ratio (Loomes et al., 2017).

The male-to-female ratio is now under scrutiny after a survey conducted by The National Autistic Society in the United Kingdom (2015). Their findings indicated that females with autism are under-diagnosed. Frequently, females with ASD are more sociable than males with the disorder, and their characteristic autistic symptoms are subtler (Supekar & Menon 2015). In addition, some of the females' behaviors may be interpreted using more neurotypical labels, such as "anorexia" rather than "picky eater" and "obsessive-compulsive behavior" rather than "insistence on sameness." Eventually, a diagnostic criterion for autism will need to be established for females with ASD.

Diagnosis

Researchers are focusing much of their effort on identifying biomarkers to objectively diagnose autism (Anderson, 2015; Ratajczak, 2011), but to date, there are no agreed-upon valid biomarkers. Currently, autism is diagnosed based on observable behaviors, and several popular diagnostic tools include the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), the Autism Diagnostic Interview (ADI-R), and the Childhood Autism Rating Scale (CARS). However, recent research has questioned the validity of the ADI-R in diagnosing children and adults (Fusar-Poli et al., 2017; Havdahl et al., 2017).

Genetics

Numerous studies have investigated the genetics of autism. For many years, researchers have examined specific genes with the goal of uncovering the *autism gene* or set of genes. Currently, 18% to 20% of those individuals di-

agnosed with autism have syndromic autism, i.e., known inheritable disorders. These include Angelman syndrome, Cornelia de Lange syndrome, Fragile X syndrome, Prader-Willi syndrome, Rett syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, and tuberous sclerosis complex (see Dykens & Lense, 2011). In a highly-publicized study, approximately 100 genes, all of which were thought to contribute to autism, were examined in 85 families with two or more children with ASD (Yuen et al., 2015). Interestingly, shared genetic mutations were found in only 31% of the siblings, whereas 69% carried different autism-associated mutations. This relatively low overlap in autism-associated genes indicates that the underlying genetics of autism are much more complex than initially believed.

More recent research has employed whole genome sequencing in order to identify specific genes associated with an increase in autism (Tychele et al., 2017; Yuen et al., 2017). Regarding implications for treatment, researchers using a nanoparticle technique were able to successfully disable a gene responsible for repetitive behaviors in a mouse model of Fragile X (Lee et al., 2018). *Such an approach to understanding and treating autism will likely lead to major breakthroughs in the field.*

There has also been limited research on the therapeutic effects of stem cells. In an open clinical trial, Dawson and colleagues (2017) evaluated the effects of giving infusions of umbilical cord blood to a group of 25 children with ASD between two and six years of age. They reported the therapy to be relatively safe. In addition, parent reports indicated improvements in social communication and common autistic symptoms.

Environmental Factors

Over the years, researchers have suggested a relationship between viral exposure during pregnancy and an increased risk of autism. This relationship has been documented for congenital rubella, herpes simplex virus, measles, mumps, varicella, and cytomegalovirus (Kumar et al., 2014).

Some researchers have speculated that certain insults or toxins play a role in causing autism in a subset of individuals with the disorder (Landrigan et al., 2018; Williams & Casanova, 2010; Ye et al., 2017). For example, studies have documented proximity relationships between autism and major highways (Volk et al., 2011; von Ehrenstein, 2014) and open fields spread with pesticides (Shelton et al., 2014).

Neurology

The neurology of autism has been of interest in the research community for over 50 years (Rimland, 1964; Bauman & Kemper, 1985). In general, the results have been mixed regarding specific structural abnormalities and biochemical imbalances (Casanova et al., 2013a; Casanova, 2014, 2015). Such inconsistencies are thought to be due to the use of different measurement techniques and/or the heterogeneity of the autism population (Casanova, 2014). However, there are several reliable findings including relatively large brain size early in life (Casanova, 2014; Vaccarino & Smith, 2009), fewer long-range neurons that connect different regions of the brain (Casanova et al., 2013b), and an abundance of short-range neurons in specific areas of the brain (Casanova et al., 2013b). Furthermore, impairment in structure and function of column-shaped neural bundles located in the cerebral cortex, called minicolumns, have been well-established and may lead to excessive stimulation in specific regions of the brain (Casanova et al., 2002; Casanova 2007; for review see Hutsler and Casanova, 2016).

Medical Comorbidities

Widespread interest in medical comorbidities began in the mid-1990s, and over the past 20 years, studies have indicated that many if not most individuals on the autism spectrum suffer from one or more medical problems (Muskens et al., 2017).

Maternal immune activation, or MIA, is a very interesting area of study, with research revealing associations between maternal anti-brain autoantibodies and autism (Fox-Edmiston & Van de Water, 2015). The reason for MIA is not known at this time, but some researchers have suggested a genetic susceptibility to environmental factors (Bilbo et al., 2018). Another immune-related issue involves allergies, such as airborne (pollen), skin (eczema), and food allergies (Jyonouchi, 2010; Khakzad, 2012; Xu et al., 2018). In addition, Jyonouchi and colleagues have documented an inflammatory autism subtype and observed irritability, lethargy, and hyperactivity in the “flare” state (Jyonouchi et al., 2014).

Gastrointestinal (GI) problems are common among individuals with ASD and include constipation, diarrhea, gastroesophageal reflux (or GERD), bloating, and excessive gas (see Holingue et al., 2018 for a review). Researchers studying the microbiome have reported a lack of diversity in bacteria strains (Krajmalnik-Brown et al., 2015); an increase in harmful bacteria, such as *Clostridium* (Finegold et al., 2002); and a deficiency in certain digestive enzymes, such as lactase (Kushak et al., 2011). It is interesting to note that clinicians often suspect that GI problems are due to non-nutritious, self-restricted diets (Tharner et al., 2014). Insufficient water consumption has also been suggested as a reason for the high rate of constipation in individuals with ASD (Barnhill & Winter, 2016).

Other medical comorbidities often associated with autism include seizures (Frye et al., 2016), sleep problems (Katz et al., 2018) and severe headaches or migraines (Casanova, 2008).

Sensory Processing

Many if not most individuals on the autism spectrum suffer from sensory processing problems. These may involve vision, audition, touch, taste, smell, vestibular input, and proprioception. Some individuals are very sensitive to sensory sensations, or hyper-responsive, whereas others are insensitive to sensations,

or hypo-responsive (Miller and Walsh, 2016). Unfortunately, published research on sensory processing in autism has been sparse.

Recently, researchers have studied the role of interoception in autism (Hatfield et al., 2017; Mahler, 2017). Interoception refers to the ability to attend to internal sensations, such as hunger, thirst, bladder fullness, discomfort, and pain. The anterior insula, which is responsible for interoception, has been shown to be dysfunctional in autism (DuBois et al., 2016). This finding is consistent with self-reports and controlled experiments on interoceptive processing in autism. This may account for the exaggerated reactions of many individuals with ASD to discomfort or pain due to medical problems, and the inability of others to detect such internal sensations (Edelson, 2016). In the case of the latter, we have often heard reports of individuals with autism showing no outward signs of pain from a ruptured appendix or a ruptured eardrum.

Behavioral

Research on behavior modification, often referred to as Applied Behavior Analysis, has received a great deal of empirical support since the early 1960s. Thousands of studies have supported its validity and effectiveness, and research over the past 20 years has focused primarily on optimizing this behavior-based intervention. More recently, researchers in other areas, especially those studying medical comorbidities, have been

interested in understanding the relationship between specific medical problems and challenging behavior (see Edelson & Johnson, 2016). When medical issues underlie or contribute to behavior problems, the treatment of choice would involve a medical-behavioral intervention rather than treating only the behavior.

Future Research

The majority of studies in the field of autism have focused on one aspect of autism—for instance, genetics, metabolism, immunology, GI function, or sensory processing—and researchers typically do not examine how these systems interact with one another. Funding agencies are urged to support multidisciplinary studies in order to obtain a clear picture of autism rather than relying on an incomplete mosaic.

Research is also needed to categorize autism into specific subgroups. Once this is accomplished, researchers can focus on examining homogeneous population samples. This will undoubtedly expedite the discovery of the underlying cause(s) of each subtype as well as help determine the most effective interventions for each group.

Although progress has been made over the past 75 years, there is still much to be learned about the underlying biology of autism. The more we discover about the roots of this disorder, the better we will be able to address the needs of individuals with ASD and the families who care for them. ■

References / Литература

1. Anderson G.M. Autism biomarkers: challenges, pitfalls, and possibilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015, vol. 45, pp. 1103–1113.
2. Baio J., Wiggins L., Christensen D.L. et al. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. // *Surveillance Summaries*, 2018, vol. 67, pp. 1–23.
3. Barnhill K.M., Winter H.L. Autism, water, and constipation. *Autism Research Review International*, 2016, vol. 30, pp. 3–6.
4. Bauman M.L., Kemper T.L. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future direction. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, vol. 23, pp. 183–187.
5. Bilbo S.D., Block C.L., Bolton J.L. et al. Beyond infection – maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Experimental Neurology*, 2018, vol. 229, pp. 241–251.
6. Casanova M.F. The neuropathology of autism. *Brain Pathology*, 2007, vol. 17, pp. 422–433.

7. *Casanova M.F.* The minicolunopathy of autism: a link between migraine and gastrointestinal symptoms. *Medical Hypotheses*, 2008, vol. 701, pp. 73–80.
8. *Casanova M.F.* The neuropathology of autism. In *F. Volkmar, K. Pelphrey, R. Paul, S. Rogers* (eds.) *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 4th edition. New York: Wiley, 2014. Pp. 497–531.
9. *Casanova M.F.* The neuropathology of autism. In *S.H. Fatemi* (ed.) *The Molecular Basis of Autism*. New York: Springer Science, 2015. Pp. 153–171.
10. *Casanova M.F., El-Baz A.S., Kamat S.S. et al.* Focal cortical dysplasias in autism spectrum disorder. *Acta Neuropathologica Communications*. 2003, vol. 1, no. 67. doi:10.1186/2051-5960-1-67
11. *Casanova M.F., Pickett J.* The Neuropathology of Autism. In *M.F. Casanova, A. El-Baz, J.S. Suri* (eds.) *Imaging the Brain in Autism*. New York: Springer Science, 2003. Pp. 27–44.
12. *Dawson G., Sun J.M., Davlantis K.S. et al.* Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase I open-label trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 2017, vol. 6, pp. 1332–1339.
13. *DuBois D., Ameis S.H., Lai M.C., Casanova M.F., Desarkar P* // *International Journal of Neuroscience*. 2016. Vol. 52. P. 104–111.
14. *Dykens E.M., Lense M.* Intellectual disabilities and autism spectrum disorder: a cautionary note. In *D.G. Amaral, G. Dawson, D.H. Geschwind* (eds.) *Autism Spectrum Disorders*. —Oxford: Oxford University Press, 2011. Pp. 263–269.
15. *Edelson S.M.* Internal sensory stress and discomfort/pain. *Autism Research Review International*, 2016, vol. 30, pp. 3–7.
16. *Edelson S.M., Johnson J.B.* (eds.) *Understanding and treating self-injurious behavior in autism*. — London: Jessica Kingsley Press, 2016. 304 p.
17. *Finegold S.M., Molitoris D., Song Y. et al.* Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, vol. 35 (Supplement 1), pp. S6–S16.
18. *Fombonne E.* Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 2009, vol. 65, pp. 591–598.
19. *Fox-Edmiston E., Van de Water J.* Maternal anti-fetal brain IgG autoantibodies and autism spectrum disorder: current knowledge and its implication for potential therapies. *CNS Drugs*, 2015, vol. 29, pp. 715–724.
20. *Frye R.E., Casanova M.F., Fatemi S.H. et al.* Neuropathological mechanisms of seizures in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, vol. 10. doi: 10.3389/fnins.2016.00192
21. *Fusar-Poli L., Brondino N., Rocchetti M. et al.* Diagnosing ASD in adults without ID: accuracy of the ADOS-2 and the ADI-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2017, vol. 47, pp. 3370–3379.
22. *Hatfield T.R., Brown R.F., Giummarra M.J., Lenggenhager B.* Autism spectrum disorder and interoception: abnormalities in global integration? *Autism: the international journal of research and practice*, 2017, pp. 1–11. doi: 10.1177/1362361317738392
23. *Havdahl K.A., Bishop S.L., Suren P. et al.* The influence of parental concern on the utility of autism diagnostic instruments. *Autism Research*, 2017, vol. 10, pp. 1672–1686.
24. *Hoffman K., Weisskopf M.G., Roberts A.L. et al.* Geographic patterns of autism spectrum disorder among children of participants in Nurses' Health Study II. *American Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 186, pp. 834–842.
25. *Holingue C., Newill C., Lee L.C. et al.* Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Research*, 2018, vol. 11, pp. 24–36.
26. *Hutsler J.J., Casanova M.F.* Cortical construction in autism spectrum disorder: columns, connectivity and the subplate. *Neurology and Applied Neuropathology*, 2016, vol. 42, pp. 115–134.
27. *Jyonouchi H.* Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2010, vol. 6, pp. 397–411.
28. *Jyonouchi H., Geng L., Davidow A.L.* Cytokine profiles by peripheral blood monocytes area associated with changes in behavioral symptoms following immune results in a subset of ASD subjects: an inflammatory subtype? *Journal of Neuroinflammation*, 2014, vol. 11, issue 187. doi:10.1186/s12974-014-0187-2
29. *Kanner L.* Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943, vol. 2, pp. 217–250.

30. Katz T., Shui A.M., Johnson C.R. et al. Modification of the children's sleep habits questionnaire for children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2018, vol. 48, pp. 2629–2641.
31. Khakzad M.R., Javanbakht M., Soltanifar A. et al. The evaluation of food allergy on behavior in autistic children. *Reports on Biochemistry and Molecular Biology*, 2012, vol. 1, pp. 37–42.
32. Krajmalnik-Brown R., Lozupone C., Kang D.W., Adams J.B. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2015, vol. 26. doi:10.3402/mehd.v26.26914
33. Kumar P., Malhotra S., Kaur N. et al. Correlation between viral infections and autism: an overview. *Dehli Psychiatry Journal*, 2014, vol. 17, pp. 401–412.
34. Kushak R.I., Lauwers G.Y., Winter H.S. et al. Intestinal disaccharidase activity in patients with autism: effect of age, gender, and intestinal inflammation. *Autism: the international journal of research and practice*, 2011, vol. 15, pp. 285–294.
35. Landrigan P.J., Fuller R., Hu H. et al. Pollution and global health —an agenda for prevention. *Environmental Health Perspective*, 2018, vol. 126, issue 8. doi:10.1289/EHP3141
36. Lee B., Lee K., Panda S. et al. Nanoparticle delivery of CRISPR into the brain rescues a mouse model of fragile X syndrome from exaggerated repetitive behaviours. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, vol. 2, pp. 497–507.
37. Loomes R., Hull L., Locke W.P. et al. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2017, vol. 56, pp. 466–474.
38. Mahler, K.J. Interoception: the eighth sensory system. —Lenexa: AAPC Publishing, 2017. 184 p.
39. McDonald M.E., Paul J.F. Timing of increased autistic disorder cumulative incidence. *Environmental Science & Technology*, 2010, vol. 15, pp. 2112–2118.
40. Miller L.J., Misher K. Sensory processing disorder and self-injurious behavior. In S.M. Edelson, J.B. Johnson (eds.) *Understanding and treating self-injurious behavior in autism*. London: Jessica Kingsley Press, 2016. Pp. 138–150.
41. Muskens J.B., Velders F.P., Staal W.G. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2017, vol. 26, pp. 1093–1103.
42. Ratajczak H.V. Theoretical aspects of autism: biomarkers —a review. *Journal of Immunotoxicology*, 2011, vol. 8, pp. 80–94.
43. Rimland, B. *Infantile autism*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1964.
44. Shelton J.F., Geraghty E.M., Tancredi D.J. et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 2014, vol. 122, issue 10, pp. 1103–1109. doi:10.1289/ehp.1307044
45. Supekar K., Menon V. Sex differences in structural organization of motor systems and their dissociable links with repetitive/restricted behaviors in children with autism. *Molecular Autism*, 2015, vol. 6, no. 50. doi:/10.1186/s13229-015-0042-z
46. Tharner A., Jansen P.W., Kiefte-de Jong J.C. et al. Bidirectional associations between fussy eating and functional constipation in preschool children. *The Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 166, pp. 91–96.
47. Tychele N., Turner B.P., Coe D.E. et al. Genomic Patterns of De Novo Mutation in Simplex Autism. *Cell*, 2017, vol. 171, issue 3, pp. 710–722. doi:10.1016/j.cell.2017.08.047
48. Vaccarino F.M., Smith K.M. Increased brain size in autism — what it will take to solve a mystery. *Biological Psychiatry*, 2009, vol. 66, pp. 313–315.
49. Volk H.E., Hertz-Picciotto I., Delwiche L. et al. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 2011, vol. 119, pp. 873–877.
50. Von Ehrenstein O.S., Aralis H., Cockburn M. et al. In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology*, 2014, vol. 25, pp. 851–858.
51. Weintraub K. The prevalence puzzle: autism counts. *Nature*, 2011, vol. 479, pp. 22–24.
52. Williams E.L., Casanova M.F. Potential teratogenic effects of ultrasound on corticogenesis: implications for autism. *Medical Hypotheses*, 2010, vol. 75, pp. 53–58.

53. Xu G., Snetselaar L.G., Jim J. et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children. *JAMA Network Open*, 2018, vol. 1, no. 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0279
54. Ye B.S., Leung A.O.W., Wong M.H. The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in autism. *Environmental Pollution*, 2017, vol. 227, pp. 234–242.
55. Yuen R.K., Merico D., Bookman M. et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 2017, vol. 20, pp. 602–611.
56. Yuen R.K., Thiruvanhindrapuram B., Merico D. et al. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nature Medicine*, 2015, vol. 21, pp. 185–191.

Научные вопросы, связанные с биологией аутизма

С.М. Эдельсон*,
Институт исследования аутизма
Сан-Диего, Калифорния, США,
director@autism.com

В статье представлен обзор основных тем, обсуждаемых в настоящее время в сообществе исследователей аутизма: распространенность, соотношение мужчин и женщин, диагностика, генетические и факторы окружающей среды, неврология, медицинские и сопутствующие патологии, обработка сенсорной информации и поведение. Статья завершается обсуждением перспектив исследований в области аутизма.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, распространенность, диагностика, медицинские сопутствующие патологии, обработка сенсорной информации, поведение.

Введение

Термин «аутизм» впервые был использован в 1943 году для описания небольшой группы детей, поведение которых заметно отличалось от поведения умственно отсталых детей или детей с шизофренией [29]. Поворотный момент в этой области наступил в 1964 году, когда доктор Бернанд Римланд (Bernard Rimland) доказал, что причиной аутизма являются не эмоционально холодные родители — преобладающая в то время теория,

— а одно или несколько биологических нарушений, обусловленных генетическими и неврологическими причинами [43]. В данной статье будут рассмотрены многочисленные вопросы, связанные с биологией аутизма.

Распространенность

Распространенность аутизма начала увеличиваться в конце 1980-х годов [39]. До этого приводимый показатель состав-

Для цитаты:

Эдельсон С.М. Научные вопросы, связанные с биологией аутизма // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17. № 1 (62). С. 4–14. doi: 10.17759/autdd.2019170101

* Эдельсон Стивен М. (Edelson Stephen M.), доктор наук, исполнительный директор, Институт исследования аутизма, Сан-Диего, Калифорния, США, E-mail: director@autism.com

Аффилиация:

Autism Research Institute, San Diego, CA, USA.

лял примерно 1 на 2000 детей (или 4,5 на 10000). Ближе к настоящему времени центры по контролю и профилактике заболеваний Агентства здравоохранения США сообщали о частоте 1 на 59 детей [2]. Коэффициент распространенности по Соединенным Штатам варьируется от 1 на 34 в штате Нью-Джерси до 1 на 77 в штате Арканзас.

Часто возникает вопрос: «Действительно ли наблюдается рост аутизма, или есть лучшая информированность, приводящая к выявлению большего числа детей с диагнозом аутизма?». Исследования по этому важному вопросу неоднозначны [24; 51], однако можно утверждать, что аутизм сегодня распространен во всем мире.

Соотношение мужчин и женщин с аутизмом

Другим важным вопросом является относительно большое число мальчиков и мужчин с расстройствами аутистического спектра (РАС). Исторически, соотношение мужчин и женщин среди людей с аутизмом составляло 3 к 1. Начиная с 1990-х годов, оно увеличилось до 4 или 5 мужчин на 1 женщину [18]. Однако недавний мета-анализ показал, что соотношение мужчин и женщин среди людей с аутизмом остается 3 к 1 [37].

В настоящее время этот показатель тщательно изучается после статистического обследования, проведенного Национальным Обществом аутизма в Соединенном Королевстве Великобритания. Их исследования показали, что результаты диагностики аутизма у женщин занижены. Часто женщины с РАС более общительны, чем мужчины с этим расстройством, а характерные аутистические симптомы у них труднее заметить [45]. Кроме того, некоторые типы поведения женщин могут быть интерпретированы с использованием неврологических терминов, таких как «анорексия», а не «избирательность в пище» и «обсессивно-компульсивное поведение», а не «настойчивое

стремление к однообразию». В конце концов, диагностический критерий аутизма должен быть установлен и для женщин с РАС.

Диагностика

Исследователи сосредоточили большую часть своих усилий на выявлении биомаркеров для объективной диагностики аутизма [1; 42], но на сегодняшний день однозначных и обоснованных критериев не существует. В настоящее время аутизм диагностируется с помощью наблюдения за поведением, и среди популярных диагностических инструментов можно выделить Шкалу наблюдения для диагностики расстройств аутистического спектра (ADOS), Интервью для диагностики аутизма (ADI-R) и Шкалу рейтинга аутизма у детей (CARS). Однако недавние исследования поставили под сомнение обоснованность ADI-R для диагностики детей и взрослых [21; 23].

Генетика

Многочисленные исследования были посвящены генетике аутизма. В течение многих лет исследователи изучали конкретные гены с целью выявления *гена аутизма* или набора генов. В настоящее время от 18% до 20% лиц с диагнозом аутизм имеют синдромальный аутизм, т. е. известные наследуемые расстройства. К ним относятся: синдром Ангельмана (Angelman), синдром Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange), синдром ломкой хромосомы X, синдром Прадера-Вилли (Prader-Willi), синдром Ретта, синдром Смита-Лемли-Опица (Smith-Lemli-Opitz) и комплекс туберозного склероза (tuberous sclerosis complex) [14]. В широко разрекламированном исследовании у 85 семей с двумя или более детьми с РАС было изучено около 100 генов, все из которых, как считалось, обуславливали аутизм [56]. Интересно,

что только у 31% братьев и сестер были обнаружены одинаковые генетические мутации, в то время как у 69% имелись различные мутации, связанные с аутизмом. Это относительно низкое пересечение по генам, связанным с аутизмом, указывает на то, что генетические нарушения, лежащие в основе аутизма, намного сложнее, чем считалось первоначально.

В более поздних исследованиях проводилось секвенирование всего генома для выявления специфических генов, связанных с ростом аутизма [47; 55]. Что касается лечения аутизма, с помощью технологии наночастиц исследователям удалось успешно отключить ген, отвечающий за повторяющееся поведение в мышинной модели ломкой X-хромосомы [36]. *Такой подход к пониманию и лечению аутизма приведет к существенному прогрессу в этой области.*

Кроме того, было проведено ограниченное количество исследований терапевтического эффекта стволовых клеток. В открытом клиническом исследовании Доусон (Dawson) и его коллеги [12] оценили эффекты введения пуповинной крови группе из 25 детей с РАС в возрасте от двух до шести лет. Они сообщили, что эта терапия относительно безопасна. Кроме того, отчеты родителей указывают на улучшение социального поведения и облегчение общих аутистических симптомов.

Факторы окружающей среды

На протяжении многих лет ученые считали, что существует взаимосвязь между перенесенными во время беременности вирусными инфекциями и повышенным риском аутизма. Эта связь обнаружена для врожденной краснухи, вируса простого герпеса, кори, паротита, ветряной оспы и цитомегаловируса [33].

Некоторые исследователи предполагали, что причиной возникновения аутизма могли стать определенные травмы или токсины [35; 52; 54]. Например, в не-

которых исследованиях обнаружен высокий риск аутизма у людей, проживающих рядом с крупными автомагистралями [49; 50] и полями, обработанными пестицидами [44].

Неврология

Неврология аутизма представляет интерес для научного сообщества вот уже более 50 лет [4; 43]. В целом результаты, касающиеся специфических структурных аномалий и биохимического дисбаланса, неоднозначны [8; 9; 11]. Считается, что это обусловлено использованием различных методов измерения и/или неоднородностью исследуемой популяции [8]. Однако, достоверно показано, что для детей с аутизмом характерен относительно большой размер мозга в раннем возрасте [8; 48], меньшее количество нейронов с длинными аксонами, которые соединяют различные области мозга [10], и обилие нейронов с короткими аксонами в определенных областях мозга [10]. Кроме того, однозначно установлено нарушение структуры и функции столбчатых нервных пучков, расположенных в коре головного мозга, называемых миниколонками кортекса, что может привести к чрезмерной стимуляции определенных областей мозга [6; 26].

Медицинские и сопутствующие патологии

Широкий интерес к коморбидным аутизму заболеваниям появился в середине 1990-х годов, и за последние 20 лет исследования показали, что многие, если не большинство людей с РАС, имеют одну или несколько медицинских проблем [41].

Материнская иммунная активация, или МИА, представляет большой интерес для исследований, при этом выявлена взаимосвязь между аутоантителами материнского организма к мозгу плода и аутизмом [19]. Причина МИА в настоящее время неизвестна, но некоторые исследователи пред-

положили генетическую восприимчивость к факторам окружающей среды [5]. Другая проблема, связанная с иммунитетом, включает аллергии, такие как, например, от пыльцы (поллиноз), кожные (экзема) и пищевые аллергии [27; 31; 53]. Кроме того, Дзёноути (Juoouchi) с соавторами выделили подтип аутизма с повышением маркеров воспаления и сопутствующей раздражительностью, вялостью и гиперактивностью. [28].

Желудочно-кишечные (ЖКТ) проблемы распространены среди лиц с РАС и включают запор, диарею, гастроэзофагальную рефлюксную болезнь (или ГЭРБ), вздутие живота и избыточное газообразование [25]. Исследователи, изучающие кишечную флору, сообщили об отсутствии разнообразия штаммов бактерий [32]; увеличении вредных бактерий, таких как клостридии [17]; и дефиците некоторых пищеварительных ферментов, таких как лактаза [34]. Интересно отметить, что клиницисты часто подозревают, что проблемы ЖКТ обусловлены непитательными ограничивающими диетами [46]. Недостаточное потребление воды также было предложено в качестве причины высокой частоты запоров у лиц с РАС [3].

Другие сопутствующие медицинские патологии, часто связанные с аутизмом, включают эпилептические приступы [20], проблемы со сном [30] и сильные головные боли или мигрени [7].

Обработка сенсорной информации

У многих, если не у большинства людей с РАС, нарушена обработка сенсорной информации. Это могут быть проблемы со зрением, слухом, осязанием, вкусом, обонянием, вестибулярным аппаратом и с проприоцепцией. Некоторые люди очень чувствительны к сенсорным ощущениям или гиперчувствительны, в то время как другие не чувствительны к ощущениям, или гипочувствительны [40]. К сожалению, опубликованные исследования по обра-

ботке сенсорной информации при аутизме крайне редки.

В последнее время исследователи изучают роль интерорецепции в аутизме [22; 38]. Интерорецепция определяет способность уделять внимание внутренним ощущениям, таким как голод, жажда, наполненность мочевого пузыря, дискомфорт и боль. Было показано, что у аутистов нарушено функционирование передней инсулы (островковой доли головного мозга), которая отвечает за интерорецепцию [13]. Это согласуется с самоотчетами и контролируемыми экспериментами по интерорецептивной обработке при аутизме. И может объяснить избыточные реакции многих людей с РАС на дискомфорт или боль из-за соматических проблем, а также неспособность других обнаружить такие внутренние ощущения [15]. В последнем случае мы часто слышали о людях с аутизмом, у которых не было внешних признаков боли из-за разрыва аппендикса или барабанной перепонки.

Поведенческие особенности

Исследования изменения поведения, часто называемые прикладной анализ поведения, получили большую эмпирическую поддержку с начала 1960-х годов. Тысячи работ подтвердили его обоснованность и эффективность, и за последние 20 лет ученые были сосредоточены главным образом на оптимизации этого воздействия, основанного на изменении поведения. В последнее время исследователи в других областях, особенно те, которые изучают коморбидные медицинские патологии, хотели бы лучше понять взаимосвязь между конкретными медицинскими проблемами и отклоняющимся поведением [16]. Когда медицинские проблемы лежат в основе или являются причиной поведенческих проблем, предпочтительное лечение должно включать медико-поведенческое воздействие, а не только изменение поведения.

Перспективные исследования

Большинство исследований в области аутизма сосредоточены на одном аспекте аутизма — например, генетике, метаболизме, иммунологии, функции ЖКТ или обработке сенсорной информации, — и исследователи обычно не изучают взаимодействие этих систем друг с другом. Финансирующим учреждениям настоятельно рекомендуется поддерживать междисциплинарные исследования с тем, чтобы получить четкую картину аутизма, а не полагаться на неполную, мозаичную, картину.

Необходимы также работы по классификации аутизма по конкретным под-

группам. После этого исследователи могут сосредоточиться на изучении однородных популяционных выборок. Это, несомненно, ускорит обнаружение основных причин, вызывающих РАС в каждой подгруппе, а также поможет определить наиболее эффективные воздействия для каждой.

Несмотря на то, что за последние 75 лет достигнут прогресс, многое еще предстоит узнать о лежащих в основе аутизма биологических нарушениях. Чем больше мы узнаем о причинах этого расстройства, тем лучше мы сможем удовлетворить потребности людей с РАС и семей, которые заботятся о них. ■

Autism Spectrum Disorders — in Search of Mechanistic Biomarkers

N. Rabbani*,

Warwick Medical School and Zeeman Institute
for Systems Biology & Infectious Disease Epidemiology Research;
University of Warwick; Clinical Sciences Research Laboratories;
University Hospital, Coventry, U.K.,
n.rabbani@warwick.ac.uk

P.J. Thornalley**,

Diabetes Research Center, Qatar Biomedical Research Institute (QBRI),
Hamad Bin Khalifa University; Qatar Foundation, Doha, Qatar,
pthornalley@hbku.edu.qa

Autism spectrum disorders are a group of neuropsychiatric conditions of increasing prevalence. They are initially detected in early development of children. Diagnosis is currently made on the basis of clinical behaviour and cognition. Improvements in accuracy, timeliness and access to diagnosis to help manage the condition is high on the agenda of the autistic communities. A blood test may help for early-stage detection of autism spectrum disorders to focus support where required — particularly when symptoms are most challenging. This article discusses briefly the scientific basis of diagnosis of autism spectrum disorders and recent emergence of candidate blood tests for autism. We conclude that further validation and improvements in understanding of autism spectrum disorders are required to provide the scientific basis and classifier characteristics for accurate and reliable diagnosis by clinical chemistry blood test.

Keywords: blood test, diagnosis, proteomics, autistic adults, delayed diagnosis.

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a collection of neuropsychiatric disorders characterized by difficulties in social interactions and interests causing a wide variety of disabilities. These commonly present as speech disturbances, repetitive and/or compulsive behaviors, hyperactivity, anxiety and difficulty of adaptation to new environments, with or without cognitive impairment [1]. The high heterogeneity

of the clinical presentation makes diagnosis of ASD difficult and uncertain, particularly at the early stages of development [15]. Discovery and development of robust biomarkers — surrogate indicators of the clinical condition — for diagnosis and progression of severity of ASD would facilitate early diagnosis and prioritization of support to those who likely will otherwise become most severely affected.

For citation:

Rabbani N., Thornalley P.J. Autism Spectrum Disorders — in Search of Mechanistic Biomarkers. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism & Developmental Disorders (Russia)*. 2019. Vol. 17. No 1 (62). Pp. 15–23. doi: 10.17759/autdd.2019170102

* *Rabbani Naila*, Ph.D., Reader of Experimental Systems Biology, Warwick Medical School and Zeeman Institute for Systems Biology & Infectious Disease Epidemiology Research; University of Warwick and Deputy Director of Research Technology Platform — Proteomics, University of Warwick, Coventry, U.K. Clinical Sciences Research Laboratories; University Hospital, Coventry, U.K. E-mail: N.Rabbani@warwick.ac.uk

** *Thornalley Paul J.*, Ph.D., Director of Diabetes Research Center, Qatar Biomedical Research Institute (QBRI), Hamad Bin Khalifa University; Qatar Foundation, Doha, Qatar. E-mail: pthornalley@hbku.edu.qa

Genetic causes of ASD are evident in a minority of cases, with most ASD likely resulting from the combination of environmental factors with a large number of (>1000) contributing causal genetic variants, each associated with a low increase in risk. A study of twins found that genetic variables contribute 35%–40% toward the risk of developing ASD and that the remaining 60% was associated with prenatal, perinatal, and postnatal environmental factors [5]. For some subjects, a single genetic variant may be sufficient to produce ASD; and in others, complex combinations of many common genetic variants may additively increase the risk of ASD. The largest genome-wide association studies performed to date were statistically underpowered to identify a single genetic variant of genome-wide significance. Further larger studies are required. It is also common in early onset neurodevelopmental disorders that risk factors are either rare with large effect or frequent with small effect [3]. Biological pathways associated with ASD through genetic variants linked to increased susceptibility involve chromatin remodelling, transcription, cytoskeleton dynamics, synaptic function, protein synthesis, damaging modifications and degradation of proteins, and amino acid transporters [2; 3]. Transcriptomic, proteomic and metabolomic profiling have been proposed for diagnosis of ASD. Diagnostic performance judged by area under-the-curve of receiver operating characteristic (AUROC) plot of 0.73–0.91 [4; 11; 13]. Typically with ‘omics technologies approaches for diagnosis of a disease of polygenic risk, moving closer to the phenotype — from genetics, to proteomics and metabolomics, we move closer to causality and diagnosis becomes more secure [9]. Improved diagnostic performance may be achieved with one of a relatively small number combinations of biomarker proteins and/or metabolites linked to the causal mechanisms of ASD.

Why early diagnosis of autism is important

Diagnosis of autism is important for personalized support and care. This is particularly

important in the early stages where interventions may help diminish progression of symptoms to undesirable severity; and also because with advancing intellectual development and awareness, subjects with ASD may learn to mask the symptoms — making secure diagnosis challenging [8]. Also, accurate and accessible diagnosis of ASD in parents would provide appropriate clinical support rather than undiagnosed cases be attributed to “bad parenting” and removal of children into the care for social services. For multiple reasons, therefore, the ASD community is deserving of improved service by the clinical diagnostics industry and stakeholders. Some groups within the community of those affected by ASD and their carers have expressed resistance to the development of early-state diagnosis. This may be linked, in part, to fears that if pre-natal tests were possible and developed, social pressure may develop to impose negative fetal selection linked to ASD risk predictors. Benefits associated with some ASD phenotypes may thereby be lost in pursuit of avoidance of difficulties of providing care and support for an individual with expected ASD. Such application of ASD diagnosis would be ethically unacceptable. Such fears should not detract from the benefits that diagnosis of ASD may give for appropriate provision of care and support for children and adults affected.

Promise of a blood-based diagnosis for autism

Efforts have been made to develop a blood test for early and more accurate diagnosis. To date only two studies have shown promise and been taken forward to validate the assay.

1. Multivariate analysis of biomarkers of oxidative stress and DN methylation ASD prediction

Howson *et al* [6] developed a statistical model utilising biomarkers associated with folic acid-dependent the one carbon metabolic pathway of and trans-sulfuration pathways.

Abnormalities in levels of metabolites of these pathways and environment effects have been observed in subjects with ASD. The approach taken in this study to use metabolites already associated with ASD was appropriate. They developed a multivariate statistical model using 24 analytes measured in blood samples and selected 6 that gave the best classifier discrimination between subjects with and without ASD. Analytes included amino acids, oxidised and reduced glutathione (GSSG and GSH, respectively), 3-nitrotyrosine and 8-hydroxydeoxyguanosine and others from the Integrated Metabolic And Genomic Endeavour (IMAGE) study [10]. They found five variables provided optimum classification: oxidized glutathione. GSSG, (GSH + 2 x GSSG)/GSSG, 3-nitrotyrosine, tyrosine, and fraction of total cysteine (cysteine + 2 x cysteine) present as cysteine. In a second study with similar analytes algorithm training optimized to a different set of 5 analytes. This was followed by validation of the model using data from independent clinical studies, however, data of two of the 5 analytes — stated as the most important variables in the statistical model — were unavailable. The validation set also only included subjects with clinical ASD diagnosis and so the validation only tested for true positive and false negative ASD classifications [7]. This greatly impaired the validation process. There is some doubt, therefore, as to which is the best analyte combination to use. Further validation with the complete set of optimised analytes in an independent clinical subject group including subjects with and without ASD is required. Dissemination of standardised protocols for analyte estimation is also required to facilitate independent corroboration in other laboratories.

2. Protein glycation and oxidation and related amino acid metabolome

In our own research we took an innovative approach of assessing the diagnostic utility of spontaneous low level glycation, oxidation and nitration modifications of proteins and related amino acid metabolites for diagno-

sis of ASD [2]. Such biomarkers often shown subtle changes in multiple analytes or a “fingerprint” of metabolic disturbances in clinical conditions [14]. We used a machine learning approach for an objective, data-driven selection of protein damage biomarkers by glycation, oxidation and nitration for optimum diagnosis. We found that children with ASD had increased modifications by selected sugar-derived advanced glycation endproducts (AGEs), N_ε-carboxymethyllysine (CML) and N_ω-carboxymethyl-arginine (CMA), and increased oxidation damage marker, dityrosine (DT), in plasma protein, with respect to children without ASD. From study of renal handling of amino acids, we found that children with ASD had decreased renal clearance of arginine and CMA with respect to children without ASD. Algorithms to discriminate between children with and without ASD gave strong diagnostic performance with features: plasma protein AGEs — CML, CMA and 3-deoxyglucosone-derived hydroimidazolone (3DG-H), and oxidative damage marker, DT. With these 4 analytes, AUROC was 0.94 and sensitivity and specificity was 92% and 84%, respectively; *cf.* clinical diagnosis by the well-studied Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) protocol where sensitivity and specificity is highly variable and lower than achieved in our blood test — ranges of 60–90% and 70–81%, respectively [15]. We did internal 2-fold cross-validation and repeated this 10 times with independent, random data selection. Intriguingly, the biomarkers related to glyoxal-mediated modifications of proteins (CML and CMA) and activation of dual oxidase (DUOX) which may implicate lipid peroxidation and abnormal hyper activation of DUOX following a challenge to gastrointestinal immunity in ASD. The effect on renal clearance of arginine and CMA suggested a link to arginine transporters which has been implicated from rare genetic variants previously [12]. All analytes were measured concurrently by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) which is readily translatable to implementation in the clinical chemistry laboratory; *cf.* the test

developed by Howsman *et al.* [6; 7] which requires several different analytical runs. This test is applicable to children and adults; further studies to confirm this are planned. The study was a biomarker discovery study and comes with the caveats of requirement for further validation in independent and larger clinical study groups, including subjects with early-stage ASD.

Concluding remarks

Clinical diagnosis of ASD has profound consequences for individuals and their families, friends and carers. Delayed referral of children exhibiting symptoms of ASD to experts in child development and psychiatry for diagnosis also creates profound anxieties

for individuals and their support groups. Improved accuracy and access to diagnosis, particularly when symptoms first emerge and with follow-up, is required to provide appropriate personalized care and support. Diagnosis protocols requiring engagement of multiple clinical specialists cannot meet current demand and hence long referral times for families are common. A high performance blood test could meet the clinical demand and engage the clinical diagnostics industry with benefit for all stakeholders. Current and further blood tests in development require rigorous validation and to achieve high accuracy and low false-positive rates before implementation. There are encouraging signs, however, that this may be achievable with a limited number of biomarkers that may also point to the underlying mechanism of ASD. ■

Acknowledgements

NR would like to acknowledge the correspondence and the communication with the autistic community via emails and the websites <https://www.facebook.com/AutismBloodTest/>, <https://m.facebook.com/Planet.Autism.Resource/> that encourage us to write this review.

References / Литература

1. American Psychiatric Association: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders [DSM-5]. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Anwar A, Abruzzo P.M., Pasha S., Rajpoot K., Bolotta A., Ghezzi A., Marini M., Posar A., Visconti P., Thornalley P.J., Rabbani N. Advanced glycation endproducts, dityrosine and arginine transporter dysfunction in autism — a source of biomarkers for clinical diagnosis. *Molecular Autism*, 2018, vol. 9:3.
3. Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *Comptes Rendus Biologies [Biology Reports]*, 2016, vol. 339, pp. 300–307.
4. Diémé B., Mavel S., Blasco H., Tripi G., Bonnet-Brilhault F., Malvy J., Bocca C., Andres C.R., Nadal-Desbarats L., Emond P. Metabolomics Study of Urine in Autism Spectrum Disorders Using a Multiplatform Analytical Methodology. *Journal of Proteome Research*, 2015, vol. 14, pp. 5273–5282.
5. Hallmayer J., Cleveland S., Torres A. *et al.* Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2011, vol. 68, pp. 1095–1102.
6. Howsman D.P., Kruger U., Melnyk S., James S.J., Hahn J. Classification and adaptive behavior prediction of children with autism spectrum disorder based upon multivariate data analysis of markers of oxidative stress and DNA methylation. *PLOS Computational Biology*, 2017, vol. 13. doi:10.1371/journal.pcbi.1005385
7. Howsman D.P., Vargason T., Rubin R.A., Delhey L., Tippett M., Rose S., Bennuri S.C., Slattery J.C., Melnyk S., James S.J., Frye R.E., Hahn J. Multivariate techniques enable a biochemical classification of children with autism spectrum disorder versus typically-developing peers: A comparison and validation study. *Bioengineering & translational medicine*, 2018, vol. 3, pp. 156–165.
8. Hull L., Petrides K.V., Allison C., Smith P., Baron-Cohen S., Lai M.-C., Mandy W. “Putting on My Best Normal”: Social Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Conditions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2017, vol. 47, pp. 2519–2534.
9. Jenkinson C.P., Göring H.H.H., Arya R., Blangero J., Duggirala R., DeFronzo R.A. Transcriptomics in type 2 diabetes: Bridging the gap between genotype and phenotype. *Genomics Data*, 2016, vol. 8, pp. 25–36.

10. Melnyk S., Fuchs G.J., Schulz E., Lopez M., Kahler S.G., Fussell J.J., Bellando J., Pavliv O., Rose S., Seidel L., Gaylor D.W., James S.J. Metabolic Imbalance Associated with Methylation Dysregulation and Oxidative Damage in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2012, vol. 42, pp. 367–377.
11. Momeni N., Bergquist J., Brudin L., Behnia F., Sivberg B., Joghataei M.T., Persson B.L. A novel blood-based biomarker for detection of autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2012, vol. 2. doi:10.1038/tp.2012.19
12. Nava C., Rupp J., Boissel J.-P., Mignot C., Rastetter A., Amiet C., Jacquette A., Dupuits C., Bouteiller D., Keren B., Ruberg M., Faudet A., Doummar D., Philippe A., Périsset D., Laurent C., Lebrun N., Guillemot V., Chelly J., Cohen D., Héron D., Brice A., Closs E.I., Depienne C. Hypomorphic variants of cationic amino acid transporter 3 in males with autism spectrum disorders. *Amino Acids*, 2015, vol. 47, pp. 2647–2658.
13. Scherer S.W., Dawson G. Risk factors for autism: translating genomic discoveries into diagnostics. *Human Genetics*, 2011, vol. 130, pp. 123–148.
14. Thornalley P.J. Quantitative screening of protein glycation, oxidation, and nitration adducts by LC-MS/MS: protein damage in diabetes, uremia, cirrhosis, and Alzheimer's disease. In *Dalle-Donne I., Scaloni A., Butterfield D.A. (eds.) Redox Proteomics*. Hoboken: Wiley, 2006. Pp. 681–728.
15. Zwaigenbaum L., Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *The BMJ*, 2018, vol. 361, k1674.

Расстройства аутистического спектра: в поисках биомаркеров крови

Н. Раббани*,
Ворвикская Медицинская школа,
Зееманский Институт системной биологии
и исследования эпидемиологии инфекционных заболеваний;
Университет Ворвика; Лаборатория клинических научных исследований;
Университетский госпиталь, Ковентри, Великобритания
n.rabbani@warwick.ac.uk

П.Дж. Торнэлл**,
Центр исследования диабета,
Катарский институт биомедицинских исследований
Университет имени Хамада Бин Халифа;
Катарский фонд образования, науки и общественного развития, Доха, Катар.
pthornalley@hbku.edu.qa

Для цитаты:

Раббани Н., Торналли П.Дж. Расстройства аутистического спектра: в поисках биомаркеров крови // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17. № 1 (62). С. 15–23. doi: 10.17759/autdd.2019170102

* Раббани Наила (Rabbani Naila), доктор наук, лектор по биологии экспериментальных систем, Ворвикская медицинская школа и Зееманский институт биологии систем и исследования эпидемиологии инфекционных заболеваний, Ворвикский университет; заместитель директора технологической исследовательской платформы — протеомика, Ворвикский университет, Ковентри, Великобритания. Исследовательские лаборатории клинических наук; Университетский госпиталь, Ковентри, Великобритания. E-mail: N.Rabbani@warwick.ac.uk

** Торнэлл Поль Дж., доктор наук, директор Центра исследования диабета, Катарский институт биомедицинских исследований, Университет имени Хамада Бин Халифа; Катарский фонд образования, науки и общественного развития, Доха, Катар. E-mail: pthornalley@hbku.edu.qa

Расстройства аутистического спектра представляют собой группу нейropsychиатрических состояний возрастающей распространенности. Первоначально они выявляются в период раннего развития детей. В настоящее время диагноз ставится на основании клинических особенностей поведения и познавательной активности. Более высокая точность, своевременная и доступная диагностика, чтобы улучшить состояние ребенка, занимает важное место в деятельности аутистических сообществ. Чтобы выявить расстройства аутистического спектра на ранней стадии, а также оказать ребенку необходимую помощь, нужно сдать анализ крови, особенно когда симптомы являются спорными. В данной статье кратко рассматриваются научные основы диагностики расстройств аутистического спектра и недавнее появление анализов крови, способных выявить аутизм. Мы считаем, что необходима дальнейшая валидация и более полное понимание расстройств аутистического спектра для накопления научной базы с целью более точной и достоверной диагностики по биохимическому анализу крови.

Ключевые слова: анализ крови, диагностика, протеомика, аутичные взрослые, отсроченная диагностика.

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой совокупность нейropsychиатрических нарушений, характеризующихся трудностями в социальных взаимодействиях и особенностями интересов, вызывающих широкий спектр инвалидности. Они обычно проявляются в нарушениях речи, повторяющемся и/или компульсивном поведении, гиперактивности, тревоге и трудностях адаптации к новым условиям, а также могут сопровождаться когнитивными нарушениями [1]. Высокая гетерогенность клинической картины делает диагностику РАС сложной и неопределенной, особенно на ранних стадиях развития нарушения [15]. Открытие и разработка надежных биомаркеров — искусственных индикаторов клинического состояния для диагностики и определения тяжести РАС облегчили бы раннюю диагностику и обеспечили первоочередную поддержку для наиболее уязвимой группы.

Реже всего можно выявить генетические причины РАС. В большинстве случаев они обусловлены сочетанием воздействия факторов окружающей среды и большим количеством (>1000) разнообразных генетических нарушений, каждое из которых отвечает за незначительное увеличение риска РАС. Исследование близнецов показало, что генетические нарушения вносят 35–40% в риск развития РАС, а остальные 60% связаны с пренатальными, перинатальными и постнатальными факторами окружающей среды [5].

У некоторых людей одного генетического нарушения может быть достаточно для появления РАС; а у других сложные комбинации многих генетических поломок могут дополнительно увеличивать риск РАС. Крупнейшие проведенные на сегодняшний день исследования по геномной связи статистически не смогли выявить одного статистически значимого генетического нарушения в полногеномном исследовании. Необходимы дальнейшие более крупные исследования. Часто также при ранних проявлениях неврологических нарушений факторы риска могут воздействовать сильно, но достаточно редко, или часто и не сильно [3]. Биологическая составляющая связанная с РАС через генетические нарушения, в сочетании с повышенной восприимчивостью, включает изменение хроматина, транскрипции, динамики цитоскелета, синаптической функции, синтеза белка, повреждение и деградацию белков и переносчиков аминокислот [2; 3]. Для диагностики РАС было предложено составлять профиль транскрипции, протеомный и метаболомический профиль. Диагностические показатели, оцениваемые по площади под ROC-кривой (AUROC), лежат в диапазоне 0,73–0,91 [4; 11; 13]. Как правило, используют указанные выше подходы для диагностики заболеваний полигенного риска, при смещении к фенотипу, — от генетики, к протеомике и метаболомике мы приближаемся к причинно-следственной связи, и диагностика становится более надежной [9]. Улучшение диагностических

показателей может быть достигнуто с помощью одной из относительно небольшого числа комбинаций белков-биомаркеров и/или метаболитов, связанных с причинно-следственными механизмами РАС.

Почему важна ранняя диагностика аутизма

Диагностика аутизма важна для персонализированной поддержки и ухода. Это особенно важно на ранних стадиях, когда вмешательство может остановить развитие симптомов до нежелательной степени тяжести; а также потому, что по мере развития интеллекта и осознанности дети с РАС могут научиться маскировать симптомы, что уменьшит надежность диагностики [8]. Кроме того, для родителей точный и понятный диагноз РАС мог бы обеспечить соответствующую клиническую поддержку, вместо того чтобы списывать недиагностированные случаи на «плохое воспитание» и передавать детей в социальные службы. Поэтому по многим причинам сообщество людей с РАС и заслуживает более качественных услуг клинической диагностики и других организаций. Некоторые группы в сообществе людей с РАС, и их опекуны, отрицательно отнеслись к развитию ранней диагностики. Это может быть связано, в частности, с опасениями, что, если бы пренатальные тесты были возможны и разработаны, общество могло бы вынуждать матерей делать аборт по показаниям «риск РАС». Таким образом, желание избежать рождения ребенка с вероятным РАС и трудностей в обеспечении ухода и поддержки негативно скажется на ранней диагностике, способной выявить некоторые фенотипы РАС. Однако, такая позиция в диагностике РАС была бы этически неприемлемой. Эти опасения не должны умалять тех преимуществ, которые может дать своевременная диагностика РАС для обеспечения надлежащего ухода и поддержки детей и взрослых.

Перспективы диагностики аутизма на основе анализа крови

Были предприняты усилия по разработке анализа крови для ранней и более точной диагностики. На сегодняшний день только два исследования показали перспективность и были продолжены для подтверждения результатов.

1. Многопараметрический анализ биомаркеров окислительного стресса и прогнозирование РАС по метилированию ДНК

Хаусмон и др. (Howson et al) [6] разработали статистическую модель, использующую биомаркеры, зависими от фолиевой кислоты одноуглеродным метаболическим путем и транс-сульфурационными путями. У людей с РАС выявлены аномалии метаболитов в этих путях совместно с негативным влиянием окружающей среды. Таким образом, целесообразным оказалось использование метаболитов, уже связанных с РАС. Авторы исследования разработали многофакторную статистическую модель с измерением 24 параметров в образцах крови, и отобрали 6, которые лучше всего позволяли отделить людей с и без РАС. Определяемые параметры включали аминокислоты, окисленный и восстановленный глутатион (GSSG и GSH, соответственно), 3-нитротирозин и 8-гидроксидоксигуанозин и другие показатели из всестороннего метаболического и геномного исследования (IMAGE) [10]. Авторы выделили пять переменных, обуславливающих наличие или отсутствие риска РАС: окисленный глутатион GSSG, (GSH + 2-х GSSG)/GSSG, 3-нитротирозин, тирозин и фракцию полного цистеина (цистеин + 2-х цистеин), присутствующую в виде цистеина. Во втором исследовании с аналогичными параметрами алгоритм обучения был оптимизирован для других 5 параметров. Затем была проведена валидация модели с использованием данных независимых клинических исследований, однако данные для двух наборов из пяти опреде-

ляемых параметров, заявленных в качестве наиболее важных переменных в статистической модели, были недоступны. Также в валидационную выборку вошли только люди с клиническим диагнозом РАС, и поэтому валидация выявляла только истинные положительные и ложноотрицательные классификации РАС [7]. Это существенно затруднило процесс валидации. Поэтому есть некоторые сомнения относительно того, какую комбинацию исследуемых параметров лучше всего использовать. Необходимо провести дальнейшую валидацию с полным набором параметров на независимой выборке, в которую войдут как люди с РАС, так и без него. Необходимы также стандартизированные протоколы оценки определяемых параметров для облегчения независимой проверки в других лабораториях.

2. Гликирование и окисление белка и связанный с ними аминокислотный метаболизм

В наших собственных исследованиях мы использовали инновационный подход оценки диагностической полезности спонтанного низкого уровня гликирования, окисления и нитрации белков и связанных с ними аминокислотных метаболитов для диагностики РАС [2]. Такие биомаркеры часто демонстрируют незначительные изменения в нескольких определяемых элементах или «отпечаток» метаболических нарушений в клинических условиях [14]. Мы использовали машинное обучение для объективного, основанного на данных выбора биомаркеров повреждения белка путем гликирования, окисления и нитрации для оптимальной диагностики. Мы обнаружили, что у детей с РАС наблюдались изменения выбранных конечных продуктов гликирования сахара (AGE), N_ε-карбоксиметиллизина (CML) и N_ω-карбоксиметиларгинина (CMA), а также повышенное содержание маркера окислительного повреждения дитиозина (DT) в белке плазмы по сравнению с детьми без РАС. Изучая удержание почками аминокислот

мы обнаружили, сниженный почечный клиренс аргинина и CMA у детей с РАС по сравнению с детьми без аутизма. Наиболее показательными параметрами для дифференциации детей с РАС и без РАС были следующие: конечные продукты гликирования в плазме — карбоксиметиллизина, карбоксиметилакридонона и 3-деоксиглюкозной производное гидроимидазона (3DG-H), и маркер окислительного повреждения, DT. Показатель под ROC-кривой для этих четырех параметров составил 0,94, а чувствительность и специфичность — 92% и 84%, соответственно. Клинический диагноз по доработанному опроснику ADI-R (Опроснику для диагностики аутизма, адаптированный вариант), демонстрирует более низкую чувствительность и специфичность, чем в нашем анализе крови: 60–90% и 70–81%, соответственно [15]. Мы провели внутреннюю 2-кратную перекрестную проверку и повторили процедуру 10 раз с независимым случайным подбором данных. Интересно, что биомаркеры, связанные с гликоксал-опосредованными модификациями протеинов (CML и CMA) и активацией двойной оксидазы (DUOX), которая показывает перекисное окисление липидов и аномальную гиперактивацию DUOX, были связаны с проблемами с желудочно-кишечным иммунитетом у детей с РАС. Воздействие на почечный клиренс аргинина и CMA предполагает связь с транспортерами аргинина, которая ранее ассоциировалась с редкими генетическими изменениями [12]. Все определяемые параметры измерялись одновременно методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS), что легко возможно проводить в клинической химической лаборатории по сравнению с тестом, разработанный Хаусманом и др. (Howsman *et al.*) [6; 7], который требует нескольких различных повторений теста. Этот тест применим к детям и взрослым; в настоящее время запланированы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов. Исследование было направлено на

открытие биомаркера и учитывает необходимость дальнейшей валидации на независимых и более многочисленных клинических группах, включая лиц с своевременно диагностированными РАС.

Заключительные замечания

Клинический диагноз РАС обуславливает серьезные последствия для людей и их семей, друзей и опекунов. Часто запоздалое направление на диагностику детей с симптомами РАС к специалистам в области развития и психиатрии вызывает глубокую тревогу. Для обеспечения надлежащего индивидуального ухода и поддержки необходимо повысить точность диагностики и расширить к ней доступ, особенно при по-

явлении первых симптомов заболевания, а также и при последующем наблюдении. Диагностические протоколы, требующие привлечения многих клинических специалистов, не могут удовлетворить текущие потребности, что приводит к позднему обращению к врачу-специалисту. Высокодостоверный анализ крови мог бы удовлетворить потребность в диагностике РАС. Текущие и последующие анализы крови в процессе разработки требуют до внедрения тщательной валидации, более точных результатов и сокращения ложноположительных показателей. Есть обнадеживающие признаки того, что достоверный диагноз может быть получен с ограниченным числом биомаркеров, которые могут указывать на лежащие в основе нарушений расстройства аутистического спектра. ■

Благодарность

НР хотела бы поблагодарить за переписку и общение через электронную почту и веб-сайты <https://www.facebook.com/AutismBloodTest/>. <https://m.facebook.com/Planet.Autism.Resource/>, сообщество людей с аутизмом, которые побудили нас написать этот обзор.

Catatonia in Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Therapy, and Clinical Science

Dirk M. Dhossche*,
Department of Psychiatry at the University
of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, USA.
dirkdhossche@gmail.com

Catatonia has been increasingly recognized as a comorbid syndrome of autism at a rate of 12–17% in adolescents and young adults with autism spectrum disorders. Symptoms that should alert the clinician for catatonia are markedly increased psychomotor slowness which may alternate with excessive motor activity, apparently purposeless, and not influenced by external stimuli, extreme negativism or muteness, stereotypy, peculiarities of voluntary movement, increased stereotypies with or without self-injury, echolalia, or echopraxia. Upsetting life events, the loss of routine and structure, experiences of loss, conflicts with parents, caregivers, or peers, and discrepancies between the ability in the patient and parental expectations—especially, in higher functioning autistic youth, are known to precipitate catatonia as well as medical and neurological illnesses. Lacking controlled trials, successful use of benzodiazepines, sometimes at high dosages, and electroconvulsive therapy for catatonia in autism is supported by case-reports and case-series. Electroconvulsive therapy is indicated for the treatment of catatonia when lorazepam does not bring about rapid relief. Maintenance electroconvulsive therapy is important for sustained symptom remission in some cases. There is an urgent need for prospective studies of catatonia in autism spectrum disorders and for controlled treatment trials.

Keywords: catatonia, adults, autism spectrum disorders, benzodiazepines, electroconvulsive therapy, vagal theory of catatonia.

Introduction

Catatonia is a severe and potentially life-threatening acute illness, especially in its malignant form when it is accompanied by autonomic dysfunction and high fevers but it remains treatable when recognized and treated promptly [18]. It occurs in children and adolescents, as in adults, in a variety of forms including medical and autoimmune diseases such as lupus [1; 25; 27] or anti-*N*-methyl-d-aspartic acid (NMDA) receptor encephalitis [14; 22; 38], psychotic and affective disorder, toxic states such as Neuroleptic Malignant

Syndrome (NMS), autism spectrum disorders (ASD), developmental disorders, including patients with Prader-Willi Syndrome [10] and Down Syndrome [20], tic disorders, post-traumatic conditions, and miscellaneous syndromes such as Kleine-Levin Syndrome and Pervasive Refusal Syndrome [12; 16].

There are no controlled studies on the use of benzodiazepines or electroconvulsive therapy (ECT) in children and adolescents. Clinical experience and case-reports support benzodiazepines and ECT, including maintenance ECT, as safe and effective treatments for pediatric catatonia that do not carry the

For citation:

Dhossche D.M. Catatonia in Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Therapy, and Clinical Science. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism & Developmental Disorders (Russia)*. 2019. Vol. 17. No 1 (62). Pp. 24–35. doi: 10.17759/autdd.2019170103

* Dhossche Dirk M., MD., Ph.D., Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry at the University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi, USA. E-mail: dirkdhossche@gmail.com

risk for precipitating NMS [12; 16]. In general psychiatric adult patients, benzodiazepines are effective in more than half of cases up to 80%, the remaining cases uniformly respond to ECT [1]. A remarkable finding in some catatonic patients is that high dosages of benzodiazepines, for example between 10-20 mg of lorazepam, are needed for relief and well tolerated without observable side effects.

Catatonia has been increasingly recognized as a comorbid syndrome of ASD at a rate of 12–17% in adolescents and young adults with ASD [3; 39] and with other intellectual disabilities [10; 34]. Two systematic clinician-based studies show that catatonia is found in 12% to 17% of adolescents and young adults with autism [3; 39].

Wing & Shah report that 17% of a large referred sample of adolescents and young adults with autism satisfied modern criteria for catatonia [39]. Thirty individuals with autism aged 15 years or older met criteria for catatonia, with classic Autistic Disorder diagnosed in 11 (37%), atypical autism in 5 (17%), and Asperger Disorder in 14 (47%). Under age 15, no child demonstrated the full syndrome although isolated catatonic symptoms were often observed. In the majority of cases, catatonic symptoms started between 10 and 19 years of age. Five individuals had brief episodes of slowness and freezing during childhood before age 10. Obsessive-compulsive and aggressive behaviors preceded catatonia in some cases. Visual hallucinations or paranoid ideas were occasionally reported, but no diagnosis of schizophrenia could be made.

In the second study, 13 (12%) of 120 autistic individuals, between ages 17–40 years, had clinically diagnosed catatonia with severe motor initiation problems [3]. Another four individuals had several catatonic symptoms but did not meet criteria for the full syndrome. Eight of the 13 individuals with catatonia suffered from Autistic Disorder; the remaining five were diagnosed with atypical autism. The proportion of those with Autistic Disorder that were diagnosed with catatonia was 11% (8/73). Fourteen percent (5/35) of those with atypical autism had catatonia.

A hospital-based study [19] of 101 child and adolescent psychiatric inpatients with “at risk” diagnoses including any pervasive developmental disorder, psychotic disorder not otherwise specified, intermittent explosive disorder, intellectual developmental disorder, neuroleptic malignant syndrome or previously diagnosed catatonia found that 18% of patients met criteria for catatonia, based upon three or more symptoms, including unexplained agitation or excitement, disturbed or unusual movements, reduction in movement, reduction or loss of speech and repetitive/stereotyped movements. The authors emphasized poor recognition of catatonia in these pediatric conditions, including, but not limited to, pervasive development disorders.

Breen & Hare [4] developed a 34-item third party report measure, the Attenuated Behaviour Questionnaire (ABQ), consisting of 15 motor symptoms, 5 affective alterations, and 14 behavioral alterations, commonly associated with catatonia in ASD. They tested the new measure in a British sample of convenience (N=99) of young people aged 12–25 years with existing diagnosis of ASD by interviewing the parent or long-term caregiver. Full data were available from 87 informants of whom 18 (21%) reported an existing diagnosis of catatonia. 42 (48%) of cases displayed three or more core catatonia-like attenuated behaviors. Scores on this new measure ABQ were higher in those with an existing catatonia diagnosis. Catatonia-like attenuated behaviors were associated with measures of depression and repetitive and restricted behaviors. The study did not report on how the existing clinical diagnoses of catatonia were obtained but supports the ABQ as clinical and research tool for catatonia symptoms in an ASD population.

Many patients with ASD cannot be diagnosed definitively with an affective or psychotic disorder due to the fact that these patients are nonverbal and have severe cognitive impairments yet the observable signs and symptoms are present and readily recognizable. Most cases of catatonia in children and adolescents with ASD are not associated with any underlying medical or psychiatric condi-

tions. For example, in a sample of 58 children and adolescents with catatonia [8], 18 (31%) had a history of developmental disorder, i.e., ASD, intellectual disability or neurodevelopmental malformation. Only two of those had an identifiable underlying medical or genetic condition.

Clinical presentations of catatonia

Catatonia in ASD is currently diagnosed in DSM-5 based on the presence of 3 out of 12 symptoms [2]: catalepsy, waxy flexibility, stupor, agitation, mutism, negativism, posturing, mannerisms, stereotypies, grimacing, echolalia or echopraxia. These symptoms may be present at baseline in patients with ASD. However, a sharp increase of these pre-existing symptoms or sudden appearance of new catatonic symptoms should alert the clinician to assess for a diagnosis of catatonia [11; 21; 39].

Several catatonia rating scales have been developed [33]. The most commonly used scale for the assessment of catatonia is the Bush-Francis Catatonia Scale (BFCRS) [6]; a 23-item standardized instrument which is designed for diagnosing and for the assessment of severity. When using the BFCRS, catatonia may be diagnosed when two or more items on the first 17 items are present. Serial catatonia ratings are useful to detail changes over time and for measuring change during treatment [5] in individual cases and controlled studies. Although the Bush-Francis Catatonia Scale is useful in patients with autism, the scale was developed using a sample of general adult psychiatric patients. There are currently no catatonia rating scales that have been standardized in patients with autism. The KANNER scale, named after Leo Kanner (1894–1981) who described the neuromotor and neurodevelopmental features of autism [23], has been proposed as a unifying instrument for quantifying core features of catatonia, across a broad range of neuropsychiatric disorders, including autism and pervasive developmen-

tal disorders [7]. The scale is comprehensive; however, it is untested and not validated in patients with autism.

Self-injurious behavior (SIB) occurs regularly in patients with ASD and includes behaviors such as self-hitting, punching, biting, scratching and kicking. SIB can lead to significant injury to soft tissue, bone, head trauma, retinal detachment, blindness or even death [29]. Often SIB is under operant conditioning [26], however, sudden increases of SIB may sometimes be a part of the constellation of stereotypical behaviors seen in catatonia. Wing and Shah [40] reported the presences of catatonic stereotypies in 23–46% of autistic patients they assessed. Although they did not assess self-injury as a stereotypical behavior, however the repetitive nature of these behaviors suggests that there is a significant correlation between SIB, catatonia and ASD. Wachtel & Dhossche [36] hypothesized that some patients with ASD featuring extreme levels or increases of SIB could suffer from underlying catatonia and should be assessed for other symptoms of catatonia, and, as such, could be treated with ECT. The initial and promising experiences in this area and the profound effects of ECT in such cases have been described elsewhere [35].

Clinical treatments for catatonia

In 2014, DeJong et al. [9] have reviewed all pertinent papers from 1980 onwards on interventions used to treat catatonia in ASD, identifying 22 relevant papers on 28 cases both adult and pediatric, with the majority coming from the USA. They report some support for the use of ECT, high dose lorazepam and behavioral interventions in this patient group and lament the lack of strong evidence in this field, small number of cases, an evidence base consisting entirely of case studies, small case series, and clinical opinion, poor quality in terms of treatment protocols and objective measures of outcome. The study emphasizes the urgent need for prospective long-term studies and controlled trials.

Case Vignette

P. is a 14-year-old male who was born at term after a normal pregnancy. He was diagnosed with ASD and moderate Intellectual Disability at the age of 3 years of age due to social deficits, communicative delays, and cognitive deficits. He began to receive speech therapy and was enrolled in special education classes. Genetic testing was done and was found to be negative. His family history was negative. During elementary school, he was treated intermittently with stimulants for hyperactive and impulsive behaviors with good results. He also had mild tics that did not require treatment. He participated well in school, was fluent in conversation, and able to perform fairly independently.

In his first year of middle school, there was a sudden and sharp increase of abnormal movements including repeated turning of the head to the left, blinking, grimacing, stuttering, repetitive movements of the fingers, and rubbing of the eyes. He started to speak less and only in a high-pitched voice. He also had waxy flexibility when examined by a neurologist who found an otherwise neurologically intact adolescent. His food and fluid intake decreased and patient started to lose weight and sleep poorly. He had staring episodes, withdrawal, and episodes of compulsive hand washing and taking frequent showers. He became anxious and preoccupied with death and developed crying spells. His facial expression became tense and mask-like. His writing skills decreased and his grades dropped. A few weeks after onset of these symptoms, patient disclosed to an uncle that he was being bullied at school. Physical abuse and serious threats by peers were substantiated after an investigation by the school.

At the onset of these abnormal movements, magnetic resonance imaging of the brain and an electroencephalogram were done, showing negative results. Genetic testing, metabolic and auto-immune work-up, serum copper and ceruloplasmin were negative.

Over the next year, a long list of medications was prescribed by his psychiatrist target-

ing tics and anxiety, including several selective serotonin reuptake inhibitors (fluoxetine, sertraline), duloxetine, mirtazapine, atypical antipsychotics (risperidone, aripiprazole), fluphenazine, clonidine, guanfacine and (low doses of) benzodiazepines (4 mg of diazepam, 0.5 mg of lorazepam and clonazepam) to no avail or causing side effects that necessitated discontinuation of the medication. A single dose of zolpidem (10 mg) caused agitation and increased tics. P would not swallow pills consistently and took only liquid preparations or disintegrating tablets.

P continued to deteriorate needing assistance with feeding, getting dressed, brushing his teeth, and combing his hair. His speech consisted of high-pitched short sentences and remained greatly reduced. He shook his head and shattered his teeth constantly, startled in an exaggerated manner, remained withdrawn with episodes of agitation. His neurologist offered the diagnosis of catatonia and recommended ECT, more than one year after onset of symptoms.

A diagnosis of catatonia was confirmed with a systematic trial of lorazepam starting at 1 mg by mouth twice a day with rapid escalation up to 7 mg twice a day over ten days. He had minimal improvement and ECT was recommended. Increasing the dose of lorazepam to 16 mg resulted in sedation and increased agitation.

Bilateral ECT was started on an outpatient basis, while tapering lorazepam. After 12 bilateral ECT treatments, his catatonia resolved and patient returned to baseline. ECT was stopped and no maintenance ECT was required. He has not relapsed at 2-year follow-up. His maintenance treatment consists of olanzapine 25 mg PO and oral lorazepam 6 mg per day.

Comment

This patient had a delay in obtaining the appropriate diagnosis and treatment as symptoms started one year before receiving a formal diagnosis of catatonia by his neurologist. It is

an unfortunate but not uncommon situation also nowadays. There is a persistent misconception that a patient with ASD could not also have symptoms of catatonia. This is probably a remnant of the long but erroneous perception that catatonia is indicative of a schizophrenia diagnosis. Patients with ASD often have difficulty expressing symptoms but a significant change in baseline level of functioning and behavior as seen in this case is cause for further evaluation and work-up.

It is possible to schedule ECT after the acute episode as maintenance treatment to avoid relapse and when there are incipient symptoms of catatonia. It is preferable to schedule ECT on a flexible basis with open communication between the outpatient provider and ECT service. Others have reported the importance of maintenance ECT for sustained symptom remission [37]. Ongoing ECT treatments are often imperative to prevent relapse similar as in non-autistic populations [24; 30],

A significant stressor preceded the onset of catatonia. Traumatic events and stressors are not always easily identifiable as patient with ASD may find it difficult to express this stressor due to problems with communications

and conveying subjective experiences. Shah & Wing [32] found that ongoing stressful experiences often precede the development of catatonia in autistic young adults. Life events, the loss of routine and structure, experiences of loss, conflicts with parents, caregivers, or peers, and discrepancies between the higher functioning autistic individual's capabilities and the expectations of parents, can precipitate catatonia.

Observations that catatonia follows overwhelming anxiety due to trauma or perceived danger, the positive response of catatonia to anxiolytics such as benzodiazepines or barbiturates, and psychogenic theories of catatonia [28], are particularly applicable to people with autism due to their increased social, cognitive, and sensory vulnerabilities [13; 17]. A vagal theory of catatonia in ASD has been proposed [15] as an expansion of the general Polyvagal Theory on the biology of social engagement and attachment first formulated by Porges in 1995 [31] as a unifying framework for unifying various pathophysiological and treatment aspects of catatonia in ASD. ■

Перевод с английского: Л.Г. Бородина

References / Литература

1. Ali A., Taj A., Uz-Zehra M. Lupus catatonia in a young girl who presented with fever and altered sensorium. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2014, no. 30 (2), pp. 446–448.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (5th Edition) (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Billstedt E., Gilberg C., Gilberg C. Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2005, vol. 35, issue 3, pp. 351–360.
4. Breen J., Hare D.J. The nature and prevalence of catatonic symptoms in young people with autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2017, vol. 61, issue 6, pp. 580–593.
5. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1996, vol. 93, pp. 137–143.
6. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia: I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1996, vol. 93, pp. 129–136.
7. Carroll B., Kirkhart R., Ahuja N. et al. Katatonia: a new conceptual understanding of catatonia and a new rating scale. *Psychiatry*, 2008, vol. 5, pp. 42–50.
8. Consoli A., Raffin M., Laurent C. et al. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: a prospective case-control study. *Schizophrenia Research*, 2012, vol. 137, issue 1–3, pp. 151–158.
9. DeJong H., Bunton P., Hare D.J. A Systematic Review of Interventions Used to Treat Catatonic Symptoms in People with Autistic Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2014, vol. 44, issue 9, pp. 2127–2136.
10. Dhossche D., Bouman N. Catatonia in an adolescent with Prader-Willi Syndrome. *Annals of Clinical Psychiatry*, 1997, vol. 4, pp. 247–253.

11. Dhossche D., Reti I., Wachtel L. Catatonia and Autism: A historical review, with implications for Electroconvulsive Therapy. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, 2009, vol. 25, pp. 19–22.
12. Dhossche D., Wilson C., Wachtel L. Catatonia in childhood and adolescence: implications for the DSM-5. *Primary Psychiatry*, 2010, vol. 17, pp. 35–39.
13. Dhossche D. Catatonia: the ultimate yet treatable motor reaction to fear in autism. *Autism – Open Access*. 2011, vol. 1. doi: 10.4172/auo.1000103.
14. Dhossche D., Fink M., Shorter E., Wachtel L.E. Anti-NMDA receptor encephalitis versus pediatric catatonia. *The American Journal of Psychiatry*, 2011, vol. 168, issue 7, pp. 749–750; author reply 750.
15. Dhossche D. Autonomic dysfunction in catatonia in autism: implications of a vagal theory. *Autism – Open Access*, 2012, vol. 2, issue 4: doi.org/10.4172/2165-7890.1000e114.
16. Dhossche D.M., Wachtel L.E. Catatonia is hidden in plain sight among different pediatric disorders: a review article. *Pediatric Neurology*. 2010, vol. 43, issue 5, pp. 307–315.
17. Dhossche D.M., Ross C.A., Stoppelbein L. The role of deprivation, abuse, and trauma in pediatric catatonia without a clear medical cause. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2012, vol. 125, issue 1, pp. 25–32.
18. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 2013, issue 441, pp. 1–47.
19. Ghaziuddin N., Dhossche D., Marcotte K. Retrospective chart review of catatonia in child and adolescent psychiatric patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2012, vol. 125, issue 1, pp. 33–38.
20. Jap S.N., Ghaziuddin N. Catatonia Among Adolescents With Down Syndrome: A Review and 2 Case Reports. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, 2011, vol. 27, issue 4, pp. 334–337.
21. Kakooza-Mwesige A., Wachtel L., Dhossche D. Catatonia in autism: implications across the life span. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2008, vol. 17, pp. 327–335.
22. Kanbayashi T., Tsutsui K., Tanaka K. et al. [Anti-NMDA encephalitis in psychiatry; malignant catatonia, atypical psychosis and ECT]. *Rinsho Shinkeigaku [Clinical neurology]*, 2014, vol. 54, issue 12, pp. 1103–1106.
23. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943, vol. 2, pp. 217–250.
24. Kellner C., Knapp R., Petrides G. et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of General Psychiatry*, 2006, vol. 63, pp. 1337–1344.
25. Leon T., Aguirre A., Pesce C., Sanhueza P., Toro P. Electroconvulsive therapy for catatonia in juvenile neuropsychiatric lupus. *Lupus*, 2014, vol. 23, issue 10, pp. 1066–1068.
26. Matson J.L., Lovullo S.V. A review of behavioral treatments for self-injurious behaviors of persons with autism spectrum disorders. *Behavior Modification*, 2008, vol. 32, issue 1, pp. 61–76.
27. Mon T., L'Ecuyer S., Farber N.B. et al. The use of electroconvulsive therapy in a patient with juvenile systemic lupus erythematosus and catatonia. *Lupus*, 2012, vol. 21, issue 14, pp. 1575–1581.
28. Moskowitz A.K. “Scared stiff”: catatonia as an evolutionary-based fear response. *Psychological Review*, 2004, vol. 111, issue 4, pp. 984–1002.
29. Oliver C., Licence L., Richards C. Self-injurious behaviour in people with intellectual disability and autism spectrum disorder. *Current Opinion in Psychiatry*. 2017, vol. 30, issue 2, pp. 97–101.
30. Petrides G., Dhossche D., Fink M., Francis A. Continuation ECT: relapse prevention in affective disorders. *Convulsive Therapy*, 1994, vol. 10, pp. 189–194.
31. Porges S.W. Social engagement and attachment: a phylogenetic perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, vol. 1008, pp. 31–47.
32. Shah A., Wing L. Psychological approaches to chronic catatonia-like deterioration in autism spectrum disorders. *International Review of Neurobiology*, 2006, vol. 72, pp. 245–264.
33. Sienaert P., Rooseleer J., De Fruyt J. Measuring catatonia: a systematic review of rating scales. *Journal of Affective Disorders*, 2011, vol. 135, issue 1-3, pp. 1–9.
34. Verhoeven W., Tuinier S. Prader-Willi syndrome: atypical psychoses and motor dysfunctions. *International Review of Neurobiology*, 2006, vol. 72, pp. 119–130.
35. Wachtel L., Dhossche D. ECT for self-injurious behavior. In: Ghaziuddin M., Walter G., eds. *Electroconvulsive Therapy in Children and Adolescents*. New York City: Oxford University Press, 2013. Pp. 247–280.

36. Wachtel L.E., Dhossche D.M. Self-injury in autism as an alternate sign of catatonia: implications for electroconvulsive therapy. *Medical Hypotheses*, 2010, vol. 75, issue 1, pp. 111–114.
37. Wachtel L.E., Hermida A., Dhossche D.M. Maintenance electroconvulsive therapy in autistic catatonia: a case series review. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2010, vol. 34, issue 4, pp. 581–587.
38. Wilson J.E., Shuster J., Fuchs C. Anti-NMDA receptor encephalitis in a 14-year-old female presenting as malignant catatonia: medical and psychiatric approach to treatment. *Psychosomatics*, 2013, vol. 54, issue 6, pp. 585–589.
39. Wing L., Shah A. Catatonia in autistic spectrum disorders. *British Journal of Psychiatry*. 2000;176:357-362.
40. Wing L., Shah A. A systematic examination of catatonic-like clinical pictures in autism spectrum disorders. *International Review of Neurobiology*. 2006;72:21-39.

Кататония и расстройства аутистического спектра: диагностика, терапия и клиническая наука

Д.М. Досше*,
Медицинский центр Университета Миссисипи Джексон,
штат Миссисипи, США
dirkdhossche@gmail.com

Кататония все чаще признается коморбидным по отношению к аутизму синдромом с уровнем распространенности 12–17% среди подростков и молодых людей с расстройствами аутистического спектра. Симптомы, которые должны настораживать клинициста на предмет возможной кататонии, — это психомоторная заторможенность, которая может чередоваться с чрезмерной двигательной активностью, очевидно бесцельной и не зависящей от внешних стимулов, крайним негативизмом, мутизмом, стереотипиями с самоповреждениями или без самоповреждений и причудливые движения, эхолалии или эхопраксии. Известно, что стрессовые события в жизни, нарушение привычного распорядка, переживание утраты, конфликты с родителями, опекунами или сверстниками и несоответствие способностей пациента и родительских ожиданий — особенно у молодежи с высокофункциональным аутизмом, а также соматические и неврологические заболевания, предшествуют кататонии. Немногочисленные контролируемые исследования, успешное использование бензодиазепинов, иногда в больших дозах, и электрошоковой терапии подтверждаются описаниями клинических случаев и их серий. Если лоразепам не дает быстрого облегчения, показана электрошоковая терапия. В некоторых случаях для поддержания стойкой ремиссии необходима поддерживающая электрошоковая терапия. Существует острая необходимость в проведении проспективных исследований кататонии при расстройствах аутистического спектра и в контролируемых исследованиях лечения.

Ключевые слова: кататония, расстройства аутистического спектра, бензодиазепины, электрошоковая терапия, вагусная теория кататонии при РАС.

Для цитаты:

Досше Д.М. Кататония при расстройствах аутистического спектра: диагностика, терапия и клиническая наука // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17. № 1 (62). С. 24–35. doi: 10.17759/autdd.2019170103

* Досше Дирк М. (Dhossche Dirk M.), доктор медицинских наук, профессор психиатрии, кафедра психиатрии Медицинского центра Университета Миссисипи, Джексон, штат Миссисипи, США. E-mail: dirkdhossche@gmail.com

Введение

Кататония — это тяжелое и потенциально опасное для жизни острое заболевание, особенно в его злокачественной форме, когда оно сопровождается вегетативной дисфункцией и высокой температурой, но являющееся излечимым, когда его распознают и лечат своевременно [18]. Оно встречается как у детей и подростков, так и у взрослых, в разнообразных формах, включая соматические и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка [1; 25; 27], анти-NMDA-рецепторный энцефалит [14; 22; 38], психотические и аффективные расстройства, токсические состояния, такие как злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), расстройства аутистического спектра (РАС), расстройства развития, включая пациентов с синдромом Прадера-Вилли и синдромом Дауна, тикозные расстройства, посттравматические состояния и различные синдромы, такие как синдром Клейне-Левина (Kleine-Levin) и первазивный синдром отказа [12; 16].

Контролируемые исследования по применению бензодиазепинов или электросудорожной терапии (ЭСТ) у детей и подростков отсутствуют. Клинический опыт и сообщения о конкретных случаях подтверждают эффективность применения бензодиазепинов и ЭСТ, включая поддерживающую ЭСТ, как безопасных методов лечения кататонии у детей и подростков, не дающих риска провоцирования ЗНС [12; 16]. В целом для взрослых пациентов с психическими заболеваниями бензодиазепины эффективны в половине и до 80% случаев, остальные обычно реагируют на ЭСТ [1].

Замечательное открытие для некоторых кататонических пациентов состоит в том, что для улучшения необходимы высокие дозировки бензодиазепинов, например, в диапазоне 10-20 мг лоразепама, причем они хорошо переносятся без каких-либо побочных эффектов.

Кататония все чаще признается коморбидным синдромом у подростков и моло-

дых людей с РАС [3; 39] и с другими интеллектуальными нарушениями [10; 34]. Два систематических клинических исследования показывают, что кататония встречается у 12–17% подростков и молодых людей с аутизмом [3; 39].

Винг и Шах (Wing & Shah) сообщают в своем отчете, что 17% из большой приведенной выборки подростков и молодых людей с аутизмом удовлетворяли современным критериям кататонии [39]. Тридцать человек с аутизмом в возрасте 15 лет и старше соответствовали критериям кататонии с классическим аутистическим расстройством, диагностированным у 11 (37%), с атипичным аутизмом — у 5 (17%) и с синдромом Аспергера — у 14 (47%). В возрасте до 15 лет ни один ребенок не продемонстрировал полного кататонического синдрома, хотя часто наблюдались изолированные кататонические симптомы. В большинстве случаев кататонические симптомы появлялись в возрасте от 10 до 19 лет. У пяти человек наблюдались краткие эпизоды заторможенности и оцепенения в детстве в возрасте до 10 лет. В некоторых случаях кататонии предшествовало обсессивно-компульсивное и агрессивное поведение. Иногда сообщалось о зрительных галлюцинациях или параноидных идеях, но диагноз шизофрении установить не удалось.

В другом исследовании у 13 человек (12%) из 120 людей с РАС в возрасте от 17 до 40 лет была клинически диагностирована кататония с серьезными проблемами инициации движений [3]. Еще четыре человека имели несколько кататонических симптомов, но не соответствовали критериям полного синдрома. Восемь из 13 человек с кататонией имели аутистические расстройства; у остальных пяти был диагностирован атипичный аутизм. Доля лиц с аутизмом, которым был поставлен диагноз кататонии, составила 11% (8/73). Четырнадцать процентов (5/35) людей с атипичным аутизмом страдали кататонией.

Госпитальное исследование 101 ребенка и подростка, находящихся в психиатрическом стационаре с диагнозом «риска»

включая любое первазивное расстройство развития, психотическое расстройство без дополнительных указаний, интермиттирующее эксплозивное расстройство, расстройство интеллектуального развития, нейрорепетитивный злокачественный синдром или ранее диагностированную кататонию, показало, что 18% пациентов удовлетворяли критериям кататонии, основанным на трех или более симптомах, включая необъяснимую ажитацию или возбуждение, нарушенные или необычные движения, ограничения движения, нарушение или потерю речи и повторяющиеся/стереотипные движения [19]. Авторы подчеркивали плохую диагностику кататонии при этих состояниях, включавших, но не ограничивавшихся, первазивными расстройствами развития.

Брин и Хэйр (Breen & Hare) [4] разработали сокращенный поведенческий опросник (ABQ), состоящий из 34 пунктов для третьей стороны, включающий 15 двигательных симптомов, 5 аффективных и 14 поведенческих нарушений, обычно связанных с кататонией при РАС. Они протестировали новый метод на британской выборке (N=99) молодых людей, выразивших своё согласие, в возрасте 12–25 лет с диагностированным диагнозом РАС, опросив родителей или постоянных опекунов. Полные данные были получены от 87 опрошенных, из которых 18 (21%) сообщили о существующем диагнозе кататонии. В 42 (48%) случаях были представлены три или более основных кататоноподобных типа измененного поведения. Результаты нового метода ABQ были выше для лиц с диагностированной кататонией. Кататоноподобные случаи измененного поведения были связаны с проявлениями депрессии и стереотипным поведением. В исследовании не сообщалось о том, как были получены уже имевшиеся у исследуемых клинические диагнозы кататонии, но методика ABQ поддерживается как клинический и исследовательский инструмент для выявления симптомов кататонии в популяции молодежи с РАС.

У многих пациентов с РАС не могут быть окончательно диагностированы аффективные или психотические расстройства из-за того, что эти пациенты невербальны и имеют серьезные когнитивные нарушения, но наблюдаемые признаки и симптомы легко узнаваемы. Большинство случаев кататонии у детей и подростков с РАС не связаны с каким-либо подлежащим соматическим или психиатрическим состоянием. Например, в выборке из 58 детей и подростков с кататонией 18 (31%) имели в анамнезе нарушения развития, т. е. РАС, интеллектуальные ограничения или патологии неврологического развития. Только у двух из них были идентифицированные соматические или генетические заболевания [8].

Клинические проявления кататонии

Кататония при РАС в настоящее время диагностируется на основе DSM-5 при наличии трех из 12 симптомов [2]: каталепсия, восковая гибкость, ступор, возбуждение, мутизм, негативизм, странные позы, манерность, стереотипии, гримасничание, эхолоалия или эхопраксия. Эти симптомы могут присутствовать изначально у пациентов с РАС. Однако резкое усиление ранее присутствовавших симптомов или внезапное появление новых должно насторожить клинициста и заставить провести оценку на предмет диагноза кататонии [11; 21; 39].

Было разработано несколько диагностических шкал кататонии [33]. Наиболее часто используемой является шкала Буша-Фрэнсиса (Bush-Francis — BFCRS), это стандартизированный инструмент из 23 пунктов, предназначенный для диагностики и оценки тяжести состояния [6]. При использовании BFCRS кататония может быть диагностирована при наличии двух или более пунктов из первых 17-ти. Серийные оценки кататонии полезны для детализации изменений с течением времени и для оценки изменений во время лечения [5] в отдельных случаях и при контролируемых исследованиях. Хотя шкала кататонии Бу-

ша-Фрэнсиса полезна для пациентов с аутизмом, она была разработана на выборке взрослых общепсихиатрических пациентов. В настоящее время нет стандартизированных рейтинговых шкал кататонии для пациентов с аутизмом. Шкала КАННЕРА, названная в честь Лео Каннера (1894-1981), который описал нейромоторные и нейродинамические особенности аутизма [23], была предложена в качестве единого инструмента для количественной оценки основных проявлений кататонии в широком диапазоне нейropsychиатрических расстройств, включая аутизм и первазивные расстройства развития [7]. Эта шкала является исчерпывающей, однако она не проверялась и не валидирована для пациентов с аутизмом.

Самоповреждающее поведение (СПП) регулярно встречается у пациентов с РАС и включает такие виды поведения как битье себя, удары кулаками, укусы, царапание и пинки. СПП может привести к значительным травмам мягких тканей, костей, травмам головы, отслойке сетчатки, слепоте или даже смерти [29]. Часто в основе СПП лежит оперантное обусловливание [26], однако внезапное усиление СПП иногда может быть частью общего стереотипного поведения, наблюдаемого при кататонии. Винг и Шах (Wing, Shah) сообщали о наличии кататонических стереотипий у 23–46% пациентов с аутизмом, которых они наблюдали [40]. Хотя они не наблюдали самоповреждающего поведения в рамках стереотипного поведения, однако повторяющийся характер такого поведения предполагает, что существует значительная корреляция между СИБ, кататонией и РАС. Вахтель и Досше (Wachtel, Dhossche) выдвинули гипотезу [36], что причиной экстремального или усиливающегося самоповреждающего поведения некоторых пациентов с РАС может быть кататония, что они должны наблюдаться также и по поводу других ее симптомов и могут лечиться методом ЭСТ. Первоначальный и многообещающий опыт в этой области и глубокое воздействие ЭСТ в таких случаях были описаны в других работах [35].

Клиническое лечение кататонии

В 2014 году ДеЙонг с коллегами (DeJong et al.) сделали обзор с 1980 года всех соответствующих исследований по вмешательствам, используемым для лечения кататонии при РАС, определив 22 относящиеся к делу работы по 28 случаям взрослых, а также детей и подростков, причем большинство исследований были проведены в США [9]. Они сообщают о случаях поддержки специалистами использования ЭСТ, высоких доз лоразепама и поведенческих вмешательств для этой группы пациентов и с сожалением констатируют отсутствие убедительных доказательств в этой области, доказательной базы, состоящей только из описания случаев, малых серий случаев и клинического впечатления, с низким качеством ведения протоколов лечения и фиксации объективных показателей и результатов. В этом исследовании подчеркивается настоятельная необходимость перспективных долгосрочных исследований и контролируемых испытаний.

Описание случая

14-летний юноша Р. родился в срок после нормальной беременности. В возрасте трех лет ему был поставлен диагноз РАС с умеренной интеллектуальной недостаточностью из-за социальных дефицитов, коммуникативных проблем и когнитивных расстройств. Он начал заниматься у логопеда и был зачислен в специальный учебный класс. Было проведено генетическое тестирование, которое дало отрицательный результат. В его семье ранее не было диагностировано случаев РАС. В начальной школе его с хорошими результатами периодически лечили стимуляторами как гиперактивного ребенка с импульсивным поведением. У него был также легкий тик, который не требовал лечения. Р. хорошо учился в школе, свободно говорил и мог действовать довольно независимо.

В первый год его обучения в средней школе наблюдался внезапный и резкий рост аномальных движений, включая повторное поворачивание головы влево, моргание, гримасничание, заикание, повторяющиеся движения пальцев и потирание глаз. Он начал говорить меньше и только высоким голосом. При осмотре неврологом у него была также обнаружена восковая гибкость, в остальном невролог определил его как неврологически не поврежденного подростка. Количество потребляемых им пищи и жидкости уменьшилось, и пациент начал терять вес и плохо спать. У Р. наблюдались эпизоды созерцания, отстранения и эпизоды навязчивого мытья рук и частого принятия душа. Он стал тревожным и озабоченным смертью, и у него появились приступы плача. Выражение его лица стало напряженным и маскообразным. Его способность писать ухудшилась, а оценки снизились. Через несколько недель после появления этих симптомов пациент рассказал дяде, что над ним издевались в школе. Физическое насилие и серьезные угрозы со стороны сверстников были подтверждены после школьного расследования.

После появления этих аномальных движений была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и электроэнцефалограмма, показавшие отрицательные результаты. Генетическое тестирование, метаболический и аутоиммунный анализ, анализы на сывороточную медь и церулоплазмин дали отрицательные результаты.

В течение следующего года его психиатр назначил длинный список препаратов, направленных против тика и тревожности, включая несколько селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин), дулоксетин, миртазапин, атипичные антипсихотики (рисперидон, арипипразол), флуфеназин, клонидин, гуанфацин и (в низких дозах) бензодиазепины (4 мг диазепам, 0,5 мг лоразепам и клоназепам). Это лечение оказалось бесполезным или приводило к побочным эффектам, которые требовали прерывания

приема лекарств. Разовая доза золпидема (10 мг) вызывала возбуждение и усиление тика. Р. не глотал таблетки регулярно и принимал только жидкие препараты или растворимые таблетки.

Состояние Р. продолжало ухудшаться, он нуждался в помощи при приеме пищи, одевании, чистке зубов и расчесывании волос. Его речь состояла из коротких фраз, произносимых высоким голосом, и оставалась сильно сокращенной. Он качал головой и беспрестанно стучал зубами, вздрагивал преувеличенно, оставался замкнутым в эпизодах волнения. Его невролог предложил диагноз кататонии и рекомендовал ЭСТ более чем через год после появления симптомов.

Диагноз кататонии был подтвержден, началось систематическое лечение лоразепамом, начиная с 1 мг перорально два раза в день с быстрой эскалацией до 7 мг два раза в день в течение десяти дней. Поскольку у мальчика улучшение было минимальным, была рекомендована ЭСТ. Увеличение дозы лоразепама до 16 мг привело к седации и усилению возбуждения.

Была начата билатеральная ЭСТ на амбулаторной основе при уменьшении приема лоразепама. После 12 сеансов двусторонней ЭСТ кататония прошла, и пациент возвратился к исходному состоянию. ЭСТ была прекращена, и поддерживающей ЭСТ не требовалось. У него не было рецидивов в течение 2-х лет последующего наблюдения. Поддерживающее лечение Р. состоит из оланзапина 25 мг перорально и перорально лоразепама 6 мг в день.

Комментарий

У этого пациента кататония была диагностирована с запозданием, соответственно — запоздало и лечение, поскольку симптомы появились за год до установления неврологом официального диагноза кататонии. Это прискорбная, но нередкая ситуация и в наши дни. Существует стойкое заблуждение, что пациент с РАС не может также

иметь симптомы кататонии. Это, вероятно, отголосок давнего, но ошибочного представления о том, что кататония указывает на диагноз шизофрении. Пациенты с РАС часто затрудняются в описании симптомов, но значительное изменение в базовом уровне функционирования и поведения, как видно в этом случае, является причиной для более тщательной оценки и последующей разработки протокола лечения.

Возможно запланировать ЭСТ после острого эпизода как поддерживающее лечение для профилактики рецидивов и когда появляются зарождающиеся симптомы кататонии. Желательно планировать ЭСТ на гибкой основе с обсуждением и взаимодействием между персоналом амбулатории и службой ЭСТ. Другие авторы сообщали о важности ЭСТ в качестве поддерживающего лечения при устойчивой ремиссии симптомов [37]. Продолжительное лечение методом ЭСТ — часто единственное возможное средство для предотвращения рецидивов, как и в случаях пациентов без аутизма [24; 30].

Развитию кататонии предшествовал значительный стресс. Травматические события и стрессоры не всегда легко распознать, поскольку пациенту с РАС может быть трудно выразить этот стресс из-за проблем с

коммуникацией и передачей субъективных переживаний. Шах и Винг (Shah, Wing) [32] обнаружили, что длительные переживания, вызванные стрессами, часто предшествуют развитию кататонии у аутичных молодых людей. Жизненные неурядицы, потеря привычного уклада и структуры, переживания утраты, конфликты с родителями, воспитателями или сверстниками и несоответствие между возможностями молодого человека с РАС и ожиданиями родителей могут спровоцировать кататонию.

Наблюдения, что кататония следует за переполняющей субъекта тревогой из-за травмы или воспринимаемой опасности, положительный эффект лечения кататонии анксиолитиками, такими как бензодиазепины или барбитураты, и психогенные теории кататонии [28] особенно применимы к людям с аутизмом из-за их повышенной социальной, когнитивной и сенсорной уязвимости [13; 17]. Вагусная теория кататонии при РАС была предложена [15] в качестве расширения общей поливагусной теории в биологии социальной вовлеченности и привязанности, впервые сформулированной Поргесом (Porges) в 1995 году [31] в качестве основы для объединения различных патофизиологических и лечебных аспектов кататонии при РАС. ■

ABA in Teaching to Individuals with Special Needs: The Role of the Transitive Conditioned Establishing Operation in Teaching Novel Verbal Behavior and Other Meaningful Responses

A. Dibari*,
Associazione ALBA ONLUS,
Pescara, Italy.
alessandrodibari7@hotmail.com

D. Rizzi**,
Associazione ALBA ONLUS,
Pescara, Italy.
daniele.rizzi.bcba@gmail.com

Following the learner's motivation is fundamental when teaching new skills to people with autism. Novel verbal behavior, play skills and functional skills are easily acquired by the learner when they directly benefit him. But sooner or later the variety of teaching opportunities available to the teacher may be hindered by restricted interests and limited motivation for social consequences. The severity of this barrier varies across the learner's profile and features, but the challenge has to be faced at some point. Behavior analysis can help, by providing powerful strategies with which to overcome these barriers and expand teaching opportunities. Analysis of the Transitive Conditioned Establishing Operations (CEO-T) describes how, when access to a terminal reinforcer is blocked or denied, the environment operates to condition new stimuli as reinforcers [16; 12]. To date, several studies have demonstrated the effectiveness of strategies derived from the analysis of the CEO-T in teaching verbal and nonverbal behavior [6; 2]. The variety of target behavior taught suggests that teaching opportunities based on this analysis are countless, but despite its power in explaining behavior and inspiring teaching strategies, the concept of CEO-T has been overlooked in the teaching of skills other than manding. The defining features of the CEO-T will be discussed and a list of teaching ideas will be provided in order to stimulate a broader use of the analysis of CEO-T in clinical practice.

For citation:

Dibari A., Rizzi D. ABA in Teaching to Individuals with Special Needs: The Role of the Transitive Conditioned Establishing Operation in Teaching Novel Verbal Behavior and Other Meaningful Responses. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism & Developmental Disorders (Russia)*. 2019. Vol. 17. No 1 (62). Pp. 36–54. doi: 10.17759/autdd.2019170104

* *Dibari Alessandro*, Ph.D., psychologist, board certified behaviour analyst, Associazione ALBA ONLUS, Pescara, Italy.
E-mail: info@albautismo.it

** *Rizzi Daniele*, Ph.D., psychologist, board certified behaviour analyst, Associazione ALBA ONLUS, Pescara, Italy.
E-mail: info@albautismo.it

Keywords: Transitive Conditioned Establishing Operation, applied behavioral analysis, Motivating Operation, language, functional skills.

Introduction

In three different places in the world, at the same time, a child is looking for a piece of his train track to build the track and play with his new trains, a teen-ager is buying an online ticket to show at the gates of her favourite band's show and a salesman is scheduling his new appointment with a potential new client. What makes these three behavior alike, even though they are emitted in the most different circumstances is that their product is not rewarding in itself, but it is valuable to the extent that gets each of the three individuals closer to a terminal reinforcer.

After finding the missing piece of the track, the child will not stare at it for hours, but will use it to build the track and finally play with his new trains; after buying her ticket, the teenager will not hang it on the wall like a famous painter masterpiece, but will bring it with her to the venue, show it and finally enter the concert area; after scheduling his new appointment, the salesman will not shake his client's hand wishing him good luck for his life, but will use the textual note on his schedule to meet him at the right time and place and hopefully selling him an expensive product or service.

Each day we can observe countless examples of behavior that produce only an approximation to a terminal reinforcer and whose effect does not reduce a state of deprivation for a desired item or activity, but is used as a means to advance in the chain between a need and its fulfillment.

To give an idea of the ubiquity of this process, one need only ask herself how many behaviors, throughout the day, are intrinsically reinforcing for us and how many behaviors are instead only necessary to get us closer to a terminal consequence. We search on the internet for a place to hike, plan our vacation, carefully choose our fellowship, pack up items needed, drive for hours to get to the place and walk for hours driven by the motivation to watch an unforgettable landscape at the end of our adven-

ture. People that love cooking can search for unique ingredients days before the scheduled meal, pay them a considerable amount of money, wake up at 5 am and cook for hours before tasting the delightful product of their work. Not to mention how much work we are willing to do to please someone that we love.

The concept describing how a motivation for a terminal reinforcer can increase the value of stimuli until then neutral is called *transitive conditioned establishing operation* (CEO-T) [16]. The concept of CEO-T is a powerful conceptual tool in the explanation of many everyday behavior and its usefulness in the design of effective teaching strategies in education is great.

No one is completely unaware of this concept and we have all certainly used it at least once in interactions with other people. A mother who will satisfies her daughter's request to go to a concert only if she gets good grades at school and keeps her room clean for one month is using the concept of CEO-T, and so is a father who gives his son money to buy a new skateboard only if he gathers all the dry leaves in the frontyard on Sunday morning.

The writing of the present paper is also part of a CEO-T. The authors' terminal reinforcer is an increase in practitioner creativity in the design of teaching applications for the benefit of their students, and hopefully writing a paper on the topic of CEO-T will bring the authors to this desired outcome. To accomplish this goal, the reader will be provided with a definition of the concept of CEO-T, a brief overview of the related literature and a list of 31 teaching application across several skill domains.

Theory

In a commentary dedicated to the 20th anniversary of Michael's paper "*Establishing Operation*" [16], Miguel [17] describes the history of the approach to motivation in the field of the analysis of behavior, tracing back

its beginning to the concept of *drive* and following its development coming through Michael's concept of motivating operations.

Drive

The concept of drive was used by Hull [8] to describe an organism's state of tension to behave in a way that satisfies it. Drive was used to describe the influence of hypothetical constructs, such as hunger, that would in turn explain behavior. According to Hull [8], hunger would generate a drive to act in a way that produces food and relieves the state of tension accompanying the drive.

Skinner [24] described the drive as a condition induced by environmental operations and not by hypothetical states. According to Skinner, the tension to act in a way that produces food would be function of a recent history of no access to food and not of an internal, hypothetical and unobservable state called hunger. The difference between the two definitions is radical: the amount of time of no access to food is an observable and measurable fact, it exists independently from the behavior to be explained (e.g. searching for food), as opposed to the hypothetical state of hunger, which is inferred from that behavior.

The concept of drive was replaced in Skinner's later works with the terms *deprivation*, *satiation* and *aversive stimulation* [25].

Establishing Operation

In the book *Principles of Psychology*, Keller and Schoenfeld [10] indicated the relation between establishing operations and behavior as the defining aspect of the concept of drive or motivation. After its first appearance, the term Establishing Operation was used by Millenson [18] to describe the relation between *reinforcer establishing operations* and variations in the reinforcing value of a class of stimuli as the defining feature of the concept of drive.

Despite its appearance in the 1950's, it was not until the 1982 that the concept of establishing operations gained an independent status among the antecedent variables of behavior. In his paper *Distinguishing between discriminative and motivating functions of stimuli*,

Michael defined the EO as *any change in the environment which alters the effectiveness of some object or event as reinforcement and simultaneously alters the momentary frequency of the behavior that has been followed by that reinforcement* [14, p.151].

For example, water deprivation (resulting from restricting an organism's access to water for a certain amount of time) would (1) increase the value of water as reinforcer (reinforcer establishing effect) and (2) evoke behavior that have produced water in the past.

Therefore the effectiveness of stimuli as reinforcers would depend on environmental events that make a stimulus valuable in a given moment. Michael [14] also pointed out that when an establishing operation is in place, the value of conditioned reinforcers is sometimes altered not only by the establishing operation, but also by stimuli that the organism encounters in the chain between the establishing operation and the terminal reinforcer. With the term *establishing stimulus* (S^E) Michael indicated a stimulus (S_1) that establishes a second stimulus (S_2) as a conditioned reinforcer and provided his well known example of the slotted screw.

In this example, an electrician finds a slotted screw (S_1) while doing his job. The slotted screw makes a screwdriver (S_2) necessary to complete the job. The electrician requests a screwdriver from his assistant and continues his job.

In the example the slotted screw functions as establishing stimulus, as it alters the value of the screwdriver and evokes the behavior of asking for it.

Michael called this stimulus a *conditional conditioned reinforcer* as the value of the conditioned reinforcer (the screwdriver in the example) is conditional upon the presence of an establishing stimulus (the slotted screw) and the high reinforcing value of disassembling the structure. In the paper *Establishing Operations and the Mand* the same relation was defined *blocked-response CEO* [15], before being defined *transitive conditioned establishing operation* (CEO-T) [16].

Defining the CEO-T, Michael stated that when a stimulus condition (S_1) is correlated

with the functional relationship between another stimulus (S2) and some form of improvement, the presence of the S1 establishes the reinforcing effectiveness of S2 and evokes the behavior that has been followed by that reinforcement [16].

As Langthorne and McGill [11] describe, many example of clinical application of the concept of CEO-T are found in approaches such as incidental teaching [7] and are based on “*contriving a situation in which one stimulus increases the value of a second stimulus as a type of reinforcement*”. The next section will describe some of the clinical applications appeared in the scientific literature of the last thirty years.

Applied research

The use of the analysis of CEO-T in the design of applications to the teaching of meaningful behavior has been successful.

The first studies appeared in the 1980's, but, as Carbone stated, it was not until the publication of Michael's 1993 paper on establishing operations (EOs) in *The Behavior Analyst* (TBA) that a broader audience of practitioners began to make use of the analysis of motivation as an antecedent variable [2].

Although the concept of establishing Operation has been used in several studies¹, the vast majority of the studies available in the behavioral literature demonstrated the effectiveness of these applications to the teaching of verbal behavior to people with disabilities, and some of the studies of the last 30 years are briefly reviewed below².

Hunt and colleagues conducted a study of 3 participants with intellectual disability and limited communication skills, using a variation of a picture exchange communication system as a form of communication. Before beginning the intervention, Each participant was taught 4 behavioral chains (e.g brushing teeth, getting a drink of water). Once participants learned the

chains, the researcher implemented the intervention, blocking the chain, holding one object required to continue the chain and asking the subject: “What do you want?” The purpose of the study was to teach the participants to request items needed to complete the chain, and results showed that participants learned to mand for the target item within all each of the four interrupted chains [9].

Similarly to Hunt and colleagues, Hall and Sundberg [6] used the interrupted chain procedure to condition some items as reinforcers with three deaf adolescents using manual signs as a form of communication. Using the interrupted chain procedure, participants were taught requesting items needed to complete a sequence, and the requests were shown reliably after teaching the mands using imitative prompt.

Albert et al. [1] replicated the Hall & Sundberg study with three students with ASD/PDD that already had the skill to emit unprompted vocal mands. Participants were taught to complete some chains (e.g. coloring a picture, making juice), and interrupted chain was used to condition some items as reinforcers and teach the participants to emit novel vocal mands. The target skills were acquired, demonstrating that the use of this procedure can produce the acquisition of new and untaught skills.

Requesting items has not been the only skill taught through manipulation of the CEO-T. Sundberg et al. conducted a study with two participants with autism, with the purpose of conditioning the information about location of a missing item as a reinforcer, and to use this motivational condition to teach manding “where” and “who.” The authors demonstrated that the procedure based on manipulation of CEO-T was effective in teaching the mand for information targeted and in producing generalization to novel setting [27].

Sundberg and colleagues' study was successfully replicated by Endicott & Higbee with 4 children with autism, who learned to

¹ For a complete review of the conceptual and empirical status of the concept of Motivating Operation, the reader is referred to Laraway et al. [12; 13].

² The reader is referred to Carbone [2] and Carnett et al. [4] reviews of clinical applications of the analysis of EO and CEO-T to the teaching of verbal behavior.

mand “where” and “who”, showing again that the manipulation of the CEO-T was effective in producing acquisition of the targeted mands and generalization. The requests for informations were shown not only with highly preferred stimuli but also when less preferred stimuli were used [5].

The strategy of the interrupted chain was also successfully used by Rodriguez and colleagues, in which researchers manipulated task material so that the child was incapable of completing the some assigned task. As a result, three children diagnosed with autism spectrum disorder were taught to request help [22].

The analysis of CEO-T has also led to important clinical applications in the teaching of non verbal behavior. Carbone and colleagues used manipulations of CEO-T to teach eye contact to a 3-year-old with autism. When the participant requested an item or activity and eye contact occurred immediately prior to or simultaneously with the vocal mand, the request produced an immediate presentation of the item or activity requested. When the participant emitted a mand that was not accompanied by eye contact, extinction was implemented and the reinforcer specific to the mand was withheld. The extinction interval continued until a vocal mand was immediately preceded or accompanied by an eye contact response. As a result of the intervention, manding with eye contact increased dramatically, also supporting the use of strategies based on the analysis of the CEO-T to non verbal behavior [3].

In the last example, Carbone provided a demonstration that the analysis of the CEO-T can help practitioners designing environmental manipulation to teach non verbal behavior to students.

The purpose of the following section is to build from Carbone’s study [3], and to provide practitioners and families with a list of teaching targets across ten skill domains, placing an emphasis on non verbal behavior and using analysis of the CEO-T as a conceptual framework to design environmental manipulations.

Teaching application using analysis of the CEO-T

Many teachers report that students do not pay attention to the teacher’s words. From a behavioral perspective, they are describing that their words do not act as reinforcers for the student, which, in turn, does not engage in proper listener behavior, by emitting subvocal verbal behaviors in response to their words³.

In other terms, the teacher’s words are not valuable to the student. Making them more valuable entails altering their function and conditioning them as reinforcers. In this case, the analysis of CEO-T can assist the practitioner likewise in the design of teaching strategies for mand training.

During a consultation in a middle school, I suggested to a teacher that in order to make her words more valuable she could give the student a sheet with five questions and tell the student “*You are going to earn access to the tablet for 15 minutes if you answer these five questions correctly. The answers to the five questions are embodied in my talk, therefore pay attention to my words and when you recognize I’m talking about the content of one question, write the answer down*”. The student was also given a pen and allowed to write the answers during the lesson. Anecdotal observation showed a dramatic increase in on-task behavior (e.g. eye contact with the teacher, requests of help, writing on the questions sheet). All that because of a question sheet.

From a behavior analytic standpoint, the on-task behavior of the student improved because the student was motivated by the tablet and needed to correctly answer five question to get the tablet, but access to the verbal stimuli embodied in the teacher’s talk was blocked until she engaged in interfering behaviors like chatting with his school mates or quietly singing her favourite song. The motivation for the tablet, the necessity of correct answers and the blocked access to the answers formed the CEO-T. This combination of a motivation (tablet) and context (blocked access to the correct answers, needed to earn the tablet) increased the value of spoken words

³ The reader is referred to Schlinger paper *Listening Is Behaving Verbally* for an exhaustive description of the features of the listener behavior and to learn how listener behavior is no functionally different from speaker behavior [23].

that matched⁴ words in the question sheet and evoked behavior that put the student in contact with teacher words (proper listener behavior).

The next section will provide, without claiming to be exhaustive, some examples of the use of analysis of CEO-T in the teaching of meaningful behavior across several skill domains, most of whom belonging to the realm of non verbal behavior. The reader is encouraged to read the examples with the purpose of using them as a starting point to create their own, based on the needs of the students they serve. Three teaching applications in 10 skill domains and one final example will be proposed. The first example in each area will be described in behavior analytic terms, whereas the remaining two will be stated in plain language, thus giving the reader the opportunity to analyze the CEO-T in behavior analytic terms.

1. *Personal hygiene*

– When food is valuable to the student and student needs to ask his parent to prepare the food, but requests will only be reinforced after student washes his hands, the sight of hands clean will be conditioned as reinforcer and behavior that produces hands clean will be evoked. Target behavior: **hand washing**.

– When TV is valuable to the student, his requests to turn on the TV after dinner will be reinforced only after teeth brushing.

– When going to a preferred place is valuable to the student, parent will reinforce student's request to go to a preferred place only after student has a shower.

2. *Dressing*

– When a hot bath is valuable to the student and student needs to fill the bathtub, but access to the faucet is allowed only after preparing fresh clothes to wear after the bath, a set of clothes located near the bathtub will be conditioned as reinforcer and behavior that results in fresh clothes near the bathtub will be evoked. Target behavior: **Preparing clothes before taking a shower/bath**.

– When riding a bike is valuable to the student, therapist will provide keys to open the bike lock only after student gets dressed with the minimal help of the adult.

– When beach is valuable to the student, a bus ticket to go to the beach will be given to the student only after he packs appropriate extra clothes.

3. *Navigating the community*

– When a place of interest is valuable to the student and access to that place is possible only after choosing the correct bus stop, but the student is engaging in interfering self stimulatory behaviors, the sight of some signals in the community (e.g. buildings, street signs...) will be conditioned as reinforcers, self stimulation will be abated and behavior that produces sight of those stimuli will be evoked. Target behavior: **recognizing approaching destination when travelling on public transport**.

– When going to the café is valuable to the student, adult will provide directions to get to the café only if student walks close to the adult.

– When going to the playground is valuable to the student, the adult will reinforce his request to turn on the car only if student buckles his seat belt.

4. *Housekeeping*

– When a favourite food is valuable to the student and student needs to heat the food, but ingredients have to be mixed, the mixed ingredients will be conditioned as reinforcers and behavior that turns ingredients into favourite food will be evoked. Target behavior: **Cooking a meal**.

– When sleep is valuable to the student and he needs his bed to sleep, access to bed will be available only after bed has been made up with clean sheets.

– When food is valuable to the student and he needs to sit at the table, access to his seat will be allowed only after setting the table.

⁴ The mentioned match between teacher spoken words and written words on the question sheet is hypothesized to function as discriminative stimulus and to trigger a recognition response. The emission of the same response as echoic of teacher words and as textual response to the written words could be conceptualized as joint stimulus control. See Palmer [19; 20] for a discussion on the concept of joint control.

5. *Time knowledge*

— When a TV show is valuable and access to it is possible only after turning on the TV at the right time, but there is no alarm signaling when turning the TV on, the sight of a clock that shows the time scheduled for the show will be conditioned as reinforcer and behavior that produce the sight of the clock will be evoked. Target behavior: **reading the time on a digital/analogic watch.**

— When playing computer is valuable to the student and he needs to read the written card “computer” on his visual schedule, access to the written card “computer” will be allowed only after completing the previous activities shown on a visual schedule.

— When information about scheduled day of vacation is valuable to the student and adult does not provide the information, access to the information will be available only searching it on a calendar.

6. *Using technology*

— When a song is Valuable to the student and he needs to play the song on the computer, but the file is not on the desktop, the sight of the file will be conditioned as reinforcer and the behavior that produce that sight will be evoked. Target behavior: **retrieving a file in computer’s folder.**

— When a snack is valuable to the student and the adult that usually brings that snack to the student is not present, access to the snack will be allowed only after asking it to the adult through a phone text.

— When a vacation is valuable to the student and he needs to reserve a hotel room, the reservation will be accepted only after sending a request via email.

7. *Shopping*

— When a preferred food is valuable to the student and he needs to buy the ingredients to the grocery store, but the number of the ingredients is high and the student is not able to verbally rehearse the entire set of ingredients, a list with items to buy will be conditioned as reinforcer and behavior that produce the list will be evoked. Target behavior: **writing a list of items to buy.**

— When an art project is valuable to the student and she needs to buy the material needed, all the needed items will be in his shopping cart only after reading them on a list.

— When the items in the shopping cart are valuable to the student and she needs to pay them, paying items to the cashier will be allowed only after selecting correct amount of money.

8. *Fine motor skills*

— When coloring is valuable to the student and she needs to get the crayons from a container, but the container is closed with a cap, the removal of the cap will be conditioned as reinforcer and behavior that produce the removal of the cap will be evoked. Target behavior: **twisting.**

— When a soup is available to the student and he needs to mix the ingredients, mixed ingredients will be obtained only after stirring them with a spoon.

— When pizza is valuable to the student and he is given a whole pizza and the adult will not cut the pizza for the student, slices of pizza will be available only after cutting with kitchen scissors.

9. *Reading*

— When toys in a locked cabinet are valuable to the student and access to them is possible only after choosing one of them on a written list of items, the names of the items on the list will be conditioned as reinforcers and behavior that produced that names will be evoked. Target behavior: **reading words.**

— When completing an art project is valuable to the student and he needs to learn the next step, but the adult does not explain the step to the student, learning the next step will only be possible after reading a description of the step on a written list of instructions.

— When a movie is valuable to the student and she has to tell the adult which movie would like to watch, she will be allowed to ask only after reading and comprehending the stories of movies written on an internet page.

10. *Social skills*

— When talking about a favourite topic is valuable to the student and student needs peer's attention, but her friend is available to attend only if the student answers some follow up questions, answers to the listener's questions will be conditioned as reinforcers and behavior that produce answers to the peer's questions will be evoked. Target behavior: **answering to another person's questions during conversation.**

— When a toy is valuable to the student and student need to find the place in which the toy is hidden, access to the toy will be possible after following peers to the place in which the toys are hidden.

— When playing is valuable to the student and the material needed for the activity has not been prepared, starting the preferred games will be possible only after cooperating with a peer in setting up the game.

11. *Chaining more than one CEO-T*

Although the examples above are described as isolated behavioral contingencies, the vast majority of real-life contingencies are interconnected. Therefore, we can also chain more than one contingency in a longer sequence of contingencies, each of which is designed to establish a conditioned reinforcer and evoke the behavior that produce its specific reinforcer. Access to meals can be blocked until the table is set up, access to utensils needed on the table can be blocked until student packs the school backpack for the next day, access to the school backpack can be blocked until student completes his schoolwork and so on in a long list of interconnected CEO-T, each one designed to evoke a specific target behavior (e.g setting up

the table, packing the school backpack, doing schoolwork).

As happens in real life, environmental antecedents, target behavior and programmed consequences can be designed in countless combinations varying upon the content of the behavioral contingency and length of the chain. Furthermore, depending on learner's skill and compliance, practitioners can either chain and introduce the contingencies all at once, or can gradually increase the length of the sequence using demand fading [21].

Conclusion

Carnett et al. stated that teaching strategies derived from the analysis of CEO-T may be easy to use for practitioners and that since these strategies use naturally occurring reinforcement contingencies (i.e., the terminal reinforcer of the behavior chain) rather than contrived reinforcement, this may also be an added benefit for both practitioners and the participant, because it can be added into existing preferred activities [4].

No list of teaching ideas can exhaust the enormous variety of teaching arrangements that can arise from the use of the analysis of CEO-T as a conceptual tool. Therefore, the most important purpose of this paper will have been accomplished if the reader has understood the concept of the transitive conditioned establishing operation, has understood the common features across the examples, and is now able to use the CEO-T as a conceptual framework with which to tailor his or her teaching strategies to the specific skills and needs of the students they serves. ■

Acknowledgements

The authors are very grateful to Vincent J. Carbone and Denise Smith for their critical reading and precious suggestions, when the chain of writing the present manuscript was interrupted.

References / Литература

1. *Albert K.M., Carbone V.J., Murray D.D., Hagerly M., Sweeney-Kerwin E.J.* Increasing the mand repertoire of children with autism through the use of an interrupted chain procedure. *Behavior Analysis in Practice*, 2012, vol. 5, issue 2, pp. 65–76.
2. *Carbone V.J.* The Establishing Operation and Teaching Verbal Behavior. *The Analysis of Verbal Behavior*, 2013, vol. 29, pp. 45–49.

3. Carbone V.J., O'Brien L., Sweeney-Kerwin E.J., Albert K.M. Teaching Eye Contact to Children with Autism: A Conceptual Analysis and Single Case Study. *Education and Treatment of Children*, 2013, vol. 36, issue 2, pp. 139–159.
4. Carnett A., Waddington H., Hanse, S., Bravo A., Sigafos J., Lang R. Teaching Mands to Children with Autism Spectrum Disorder Using Behavior Chain Interruption Strategies: a Systematic Review. *Advances in Neurodevelopmental Disorders*, 2017, vol. 1, pp. 203–220.
5. Endicott K., Higbee T.S. Contriving motivating operations to evoke mands for information in preschoolers with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2007, vol. 1, issue 3, pp. 210–217.
6. Hall G., Sundberg M.L. Teaching mands by manipulating conditioned establishing operations. *The Analysis of Verbal Behavior*, 1987, vol. 5, pp. 41–53.
7. Hart B., Risley T.R. Incidental teaching of language in preschool. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 1975, vol. 8, issue 4, pp. 411–420.
8. Hull C. Principles of Behavior. New York: Appleton-Century-Crofts, 1943.
9. Hunt P., Goetz L., Atwell M., Sailor W. Using an interrupted behavior chain strategy to teach generalized communication responses. *Journal of the Association for the Severely Handicapped*, 1986, vol. 11, pp. 196–204.
10. Keller F.S., Schoenfeld, W.N. Principles of psychology. Norwalk: Appleton-Century-Crofts, 1950.
11. Langthorne P., McGill P. A Tutorial on the Concept of the Motivating Operation and its Importance to Application. *Behavior Analysis in Practice*, 2009, vol. 2, issue 2, pp. 22–31.
12. Laraway S., Snyderski S., Michael J., Poling A. Motivating operations and terms to describe them: Some further refinements. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 2003, vol. 36, pp. 407–414.
13. Laraway S., Snyderski S., Olson R., Becker B., Polling A. The Motivating Operation Concept: current status and critical response. *The Psychological Record*, 2014, vol. 64, issue 3, pp. 601–623.
14. Michael J. Distinguishing between discriminative and motivating functions of stimuli. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1982, vol. 37, pp. 149–155.
15. Michael J. Establishing operations and the mand. *The Analysis of Verbal Behavior*, 1988, vol. 6, pp. 3–9.
16. Michael J. Establishing operations. *The Behavior Analyst*, 1993, vol. 16, pp. 191–206.
17. Miguel C.F. Jack Michael's Motivation. *The Analysis of Verbal Behavior*, 2013, vol. 29, pp. 3–11.
18. Millenson J.R. Principles of behavioral analysis. New York: Macmillan, 1967.
19. Palmer D.C. Joint control: A discussion of recent research. *The Analysis of Verbal Behavior*, 2006, vol. 22, pp. 209–215.
20. Palmer D.C. The Role of Joint Control in Behavior. *National Autism Conference, Penn State University* (2013).
21. Piazza C.C., Moes D.R., Fisher W.W. Differential reinforcement of alternative behavior and demand fading in the treatment of escape-maintained destructive behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 1996, vol. 29, issue 4, pp. 569–572.
22. Rodriguez N.M., Levesque M.A., Cohrs V.L., Niemeier J.J. Teaching children with autism to request help with difficult tasks. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 2017, vol. 50, issue 4, pp. 717–732.
23. Schlinger, H.D. Listening Is Behaving Verbally. *The Behavior Analyst*, 2008, vol. 31, issue 2, pp. 145–161.
24. Skinner B.F. The behavior of organisms: An experimental analysis.— New York: Appleton-Century-Crofts, 1938.
25. Skinner B.F. Science and Human Behavior. Oxford, 1953.
26. Sundberg M., Loeb M., Haie L., Eigenheer P. Contriving establishing operations to teach mands for info. *The Analysis of Verbal Behavior*, 2002, vol. 18, pp. 15–29.

АВА для лиц с особыми потребностями: функция транзитивно-условного формирующего действия для обучения новому вербальному поведению и другим значимым ответам¹

А. Дибари*,
Associazione ALBA ONLUS,
Пескара, Италия.
alessandro.dibari7@hotmail.com

Д. Рицци**,
Associazione ALBA ONLUS,
Пескара, Италия.
daniele.rizzi.bcba@gmail.com

При обучении новым навыкам людей с аутизмом мотивация обучаемых имеет большое значение. Ученик легко усваивает новое вербальное поведение, игровые и функциональные навыки в случаях, когда они приносят ему непосредственную пользу. Но рано или поздно ограниченные интересы и слабая социальная мотивация ребенка воспрепятствуют разнообразию педагогических возможностей. Серьезность такого ограничения зависит от профиля и характерных особенностей ученика, но в какой-то момент с этой проблемой все же придется столкнуться. Здесь может оказаться полезным анализ поведения для обеспечения мощных стратегий по преодолению этих препятствий и расширению возможностей обучения. В анализе транзитивно-условных формирующих действий (СЕО-Т) описаны способы и время перекрытия, или запрета доступа, к конечному стимулу, функционирования среды для определения новых стимулов в качестве мотивационных факторов. На сегодняшний день в рамках нескольких исследований доказана эффективность стратегий, основанных на анализе СЕО-Т, для обучения вербальному и невербальному поведению. Разнообразие исследуемого целевого поведения предполагает бесконечность возможностей для обучения, основанных на данном анализе, но несмотря на способность толкования поведения и вдохновляющие стратегии обучения, концепцией СЕО-Т пренебрегают при обучении навыкам, помимо навыка выражать просьбы. В статье обсуждаются определяющие качества СЕО-Т и будут представлены примеры методических приемов обучения для поощрения более широкого применения анализа СЕО-Т в клинической практике.

Для цитаты:

Дибари А., Рицци А. АВА для лиц с особыми потребностями: функция транзитивно-условного формирующего действия для обучения новому вербальному поведению и другим значимым ответам // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17. № 1 (62). С. 36–54. doi: 10.17759/autdd.2019170104

* Дибари Алессандро, доктор психологии, сертифицированный аналитик поведения, Associazione ALBA ONLUS, Пескара, Италия. E-mail: info@albautismo.it

** Рицци Даниэль, доктор психологии, сертифицированный аналитик поведения, Associazione ALBA ONLUS, Пескара, Италия. E-mail: info@albautismo.it

¹ Статья публикуется в авторской редакции.

Ключевые слова: транзитивно-условные формирующие действия, прикладной анализ поведения, мотивационная операция, язык, функциональные навыки.

Введение

В трех разных точках планеты одновременно происходят следующие действия: ребенок ищет деталь игрушечной железнодорожной колеи, чтобы достроить ее и поиграть с новыми поездами; подросток онлайн покупает билет для посещения концерта любимой группы, а продавец планирует новую встречу с потенциальным клиентом. Что объединяет эти три действия, несмотря на то, что они происходят при самых разных обстоятельствах? Результат их действий сам по себе не приносит пользы, но он полезен в той степени, в какой каждый из этих трех людей становится ближе к цели.

Найдя недостающую деталь, ребенок не будет смотреть на нее часами, а использует ее для построения путей и, соответственно, получит удовольствие от игры с новыми поездами; после покупки билета на концерт подросток не повесит его на стену как гениальную картину известного художника, а возьмет билет с собой на место проведения концерта, предоставит его и, наконец, войдет на концертную площадку; запланировав встречу с клиентом, продавец не пожмет ему руку, пожелав удачи в жизни, а будет ориентироваться на свои заметки для организации встречи с клиентом в нужное время и в нужном месте и, возможно, сможет продать ему дорогой продукт или услугу.

Каждый день мы наблюдаем бесконечное количество примеров поведения, лишь приближающего к конечному стимулу, воздействие которого не уменьшает чувства утраты желаемого предмета или действия, а используется как средство для продвижения в цепи от потребности до ее реализации.

Чтобы представить масштабность и повсеместность данной операции, всего лишь задайте себе вопрос о том, сколько стереотипов поведения в течение дня об-

ективно поддерживают нас «изнутри», а сколько всего необходимо поведенческих реакций, для того чтобы приблизить нас к конечным результатам. Мы ищем в интернете место для прогулок, планируем свой отпуск, тщательно подбираем себе попутчиков, собираем необходимые вещи, часами едем на машине, чтобы добраться до выбранного места, и часами гуляем, желая закрепить в памяти незабываемые эпизоды своего приключения. Люди, обожающие готовить, могут заняться поиском уникальных ингредиентов задолго до приготовления блюда, приобрести их за значительную сумму, проснуться в 5 утра и провести много часов за плитой в процессе готовки, прежде чем ощутить восхитительный результат своей работы. Не говоря уже о том, сколько мы готовы сделать, чтобы угодить тем, кого мы любим.

Концепция, описывающая, каким образом мотивация получения конечного стимула может повысить значимость более мелких движений к цели, пока они не потеряют значимость, называется **транзитивно-условным формирующим действием (СЕО-Т)** [16]. СЕО-Т — это мощный концептуальный инструмент, позволяющий разъяснить множество форм повседневного поведенческого стереотипа, и его польза при разработке эффективных стратегий обучения в системе образования просто огромна.

Нельзя сказать, что о данной концепции никто не слышал. Безусловно, мы обращались к ней хотя бы раз, взаимодействуя с другими людьми. Мать, разрешая своей дочери пойти на концерт только в том случае, если она получит хорошие оценки в школе и будет содержать свою комнату в чистоте в течение одного месяца, использует концепцию СЕО-Т, как и отец, который дает своему сыну деньги на покупку нового скейтборда с условием, что он соберет все сухие листья во дворе в воскресенье утром.

Написание данной статьи также является частью СЕО-Т. Конечным стимулом для авторов является повышение креативного подхода практиков к разработке обучающих программ для своих учеников, и, надеемся, статья на тему СЕО-Т приведет авторов к желаемому результату. Для достижения этой цели читатель ознакомится с определением концепции СЕО-Т, кратким обзором соответствующей литературы и 31 обучающим примером для нескольких профессиональных сфер применения.

Теория

В комментарии, посвященном 20-летию статьи Майкла «*Формирование операции*» [16], Мигель [17] описывает историю подхода к мотивации в области анализа поведения, прослеживая его начало до концепции *влечения* и после его развития, проходя сквозь концепцию мотивационных операций Майкла.

Внутренний импульс

Концепция внутренних импульсов была использована Халлом [8] для описания состояния напряжения организма при формировании удовлетворяющего стиля поведения. Внутренний импульс был использован для описания влияния гипотетических конструкций, таких как голод, которые, в свою очередь, объясняют стереотип поведения. Согласно Халлу [8], голод порождает стимул к действиям по поиску пищи и снятию напряжения, сопровождающего стремление найти пищу.

Скиннер [24] описывал стимул как состояние, вызванное действиями окружающей среды, а не гипотетическими состояниями. Согласно Скиннеру, напряженность действий при приготовлении пищи будет зависеть от отсутствия доступа к еде в прошлом, а не от внутреннего, гипотетического и не доступного наблюдению состояния, называемого голодом. Разница между этими двумя определениями

фундаментальна: количество времени отсутствия доступа к пище является измеряемым фактом, существует независимо от поведения, которое необходимо объяснить (например, поиск пищи), в отличие от гипотетического состояния голода, вытекающего из такого поведения.

Понятие внутреннего импульса было заменено в более поздних работах Скиннера терминами «*депривация*», «*насыщение*» и «*отвращение к стимуляции*» [25].

Формирование операции

В книге «Принципы психологии» Келлер и Шенфельд [10] указали на связь между формированием операций и поведением как на определяющий аспект понятия «внутренний импульс», или «мотивация». После первого использования термин «формирование операции» был применен Милленсоном [18] для описания отношения между этапами формирования стимула и изменениями в значимости мотивации класса стимулов в качестве определяющего признака понятия «внутренний импульс».

Несмотря на свое появление в 1950-х годах, концепция формирования операций только в 1982 году приобрела независимый статус среди предшествующих переменных поведенческих реакций. В своей статье «Различие дискриминационных и мотивирующих функций стимулов» Майкл определил ЕО как любое изменение в окружающей среде, влияющее на продуктивность какого-либо объекта или события в качестве стимула и одновременно меняющее кратковременную частоту реакции, сопровождаемую таким стимулом [14, с. 151].

Например, дефицит воды (вызванный ограничением доступа организма к воде в течение определенного периода времени) (1), увеличит ценность воды как стимула (эффект создания стимула) и (2) приведет к действиям, благодаря которым в прошлом добывалась вода.

Следовательно, эффективность стимулов в качестве побуждения зависит от событий окружающей среды, которые придают стимулу ценность в определенный период. Майкл [14] также указал на то, что при формировании операции ценность условных побудительных мотивов иногда изменяется не только формирующей операцией, но и стимулами, с которыми организм сталкивается в промежутке от формирования действия до конечного побудительного мотива. Термином «*формирование стимула*» (S^E) Майкл определил стимул (S1), который создает вторичный стимул (S2) в качестве условного побуждения, и представил свой хорошо известный пример винта с несплошной нарезкой. В данном примере электрик находит винт с несплошной нарезкой (S1). Этот винт требует использования отвертки (S2) для завершения работы. Электрик просит отвертку у своего помощника и продолжает работу.

В этом примере винт с несплошной нарезкой действует как формирующий стимул, поскольку он меняет значимость отвертки и приводит к требованию отвертки.

Майкл назвал этот стимул *относительно условным побуждением*, поскольку значение условного побудительного фактора (в данном примере с отверткой) зависит от наличия формирующего стимула (винт с несплошной нарезкой) и от высокой подкрепляющей способности демонтажа конструкции. В статье «Формирующие действия и управление» такое же отношение было выражено как условное формирующее действие с заблокированным действием [15], прежде чем определить *транзитивно-условное формирующее действие* (СЕО-Т) [16].

Определяя СЕО-Т, Майкл заявил, что когда условие стимула (S1) соотносится с функциональной взаимосвязью с дру-

гим стимулом (S2) и некоторой степенью улучшения, наличие S1 определяет усиливающую эффективность S2 и приводит к действиям, которые вызвали такое побуждение [16].

Как описывают Лангторн и МакГрилл [11], многие примеры клинического применения понятия СЕО-Т можно найти в таких подходах как спонтанное обучение [7], и которые основаны на «создании ситуации, при которой один стимул повышает ценность второго стимула в качестве побуждения». В следующем разделе будут приведены некоторые клинические примеры, описанные в научной литературе за последние тридцать лет.

Прикладное исследование

Использование анализа СЕО-Т при разработке методов для обучения осмысленному поведению было успешным.

Первые исследования были проведены в 1980-х годах, но Карбоне отмечал, что большинство практиков начали использовать анализ мотивации в качестве предшествующей переменной только после работы Майкла в 1993 году о формирующих действиях (ЕОs), опубликованной в литературе по поведенческому анализу (ТВА) [2].

Несмотря на то, что концепция формирующего действия использовалась в ряде исследований, подавляющее их большинство², доступные в рамках поведенческой литературы, продемонстрировали эффективность этих методов для обучения вербальному поведению людей с ограниченными возможностями; ниже приведен краткий обзор некоторых исследований, проведенных за последние тридцать лет³.

Хант и его коллеги изучили трех участников с ограниченными интеллектуаль-

² Для полного анализа концептуального и эмпирического статуса концепции мотивирующего действия читатель может обратиться к Ларавей и соавторам [12; 13].

³ Исследования Карбоне [2] и Карнетта и соавторов [4] описывают клинические применения анализа ЕО и СЕО-Т для обучения вербальному поведению.

ными возможностями и коммуникативными навыками, используя метод обмена изображениями в качестве способа общения. Перед началом работы каждого участника обучили четырем поведенческим реакциям (например, чистка зубов, питье воды). После того как участники выучили эти действия, исследователь вмешался в процесс, заблокировав цепочку действий, держа один предмет, необходимый для запуска реакции, и задавая вопрос участнику: «Что ты хочешь?». Цель исследования заключалась в том, чтобы научить участников просить дать им предметы, необходимые для завершения цепочки действий, и результаты показали, что участники обучились определять целевой элемент во всех из четырех прерванных цепочек [9].

Подобно Ханту и коллегам, Холл и Сундберг [6] в работе с тремя глухими подростками использовали процедуру прерывания цепочки действий для подготовки некоторых предметов в качестве стимула, используя при общении жесты. Используя стратегию прерванной цепочки действий, участников обучили просить элементы, необходимые для завершения последовательного действия, и такие действия были наглядно продемонстрированы после обучения участников навыку имитации просьбы.

Альберт и др. [1] повторили исследование Холла и Сундберга с тремя студентами с расстройствами аутистического спектра, которые уже были обучены навыку спонтанно произносить словесные просьбы. Участников обучили завершению определенных цепочек действий (например, раскрашивать картинку, делать сок), а прерывание цепочки использовалось для представления некоторых предметов в качестве подкрепляющих стимулов и для обучения участников обращаться с новыми просьбами. При использовании этой процедуры целевые навыки были приобретены при демонстрации возможности приобретения новых и ранее не имевшихся навыков.

Требование предметов не было единственным навыком, которому обучают посредством СЕО-Т. Сундберг и соавторы провели исследование с двумя участниками, имеющими аутизм, с целью получения информации о местонахождении пропавшего предмета в качестве подкрепляющего стимула и использования этого мотивационного условия для обучения навыкам выражения слов «где» и «кто». Авторы продемонстрировали эффективность процедуры, основанной на применении СЕО-Т, для обучения указаниям с целью получения целевой информации и обобщения до новых установок [27].

Исследование Сундберга и его коллег было успешно воспроизведено компанией Endicott & Higbee с участием четырех детей с аутизмом, которые научились задавать вопросы «где» и «кто», еще раз продемонстрировав эффективность СЕО-Т для приобретения целевых указаний и для навыка обобщения. Участники просили предоставить информацию не только ради предпочтительных стимулов, но также и при использовании менее предпочтительных стимулов [5].

Родригес и его коллеги тоже успешно применяли стратегию прерванной цепочки действий, при которой исследователи использовали материал для задания так, чтобы ребенок не мог завершить предложенное задание. В результате трое детей с диагнозом расстройства аутистического спектра научились обращаться за помощью [22].

Анализ СЕО-Т также приобрел значимость в клинической практике обучения невербальному поведению. Карбоне и его коллеги использовали прием СЕО-Т для обучения трехлетнего ребенка с аутизмом зрительному контакту. Если участник просил предмет или выполнение какого-либо действия, и визуальный контакт происходил непосредственно до или одновременно со словесной просьбой, то участнику немедленно давали предмет или выполняли затребованное действие. Если участник выражал просьбу, которая не сопровождалась

зрительным контактом, работа приостанавливалась, и побудительный стимул, связанный с просьбой, участнику не выдавался. Работа не возобновлялась до тех пор, пока голосовая просьба не предшествовала или не сопровождалась зрительным контактом. В результате коррекции действий резко возросло количество просьб, сопровождаемых зрительным контактом, что также способствовало использованию стратегий, основанных на анализе невербального поведения СЕО-Т [3].

В последнем примере Карбоне продемонстрировал, что анализ СЕО-Т может помочь практикующим специалистам в разработке экологических подходов к обучению студентов невербальному стилю поведения.

Цель следующего раздела — создание на основе исследования Карбоне [3] и предоставление практикующим врачам и семьям списка учебных целей по десяти сферам навыков, фокусируя внимание на невербальном поведении и используя анализ СЕО-Т в качестве концептуальной основы проектирования экологических подходов.

Обучающие примеры использования анализа СЕО-Т

Многие учителя жалуются на то, что студенты не обращают внимания на их слова. С поведенческой точки зрения они говорят о том, что их слова не действуют как побуждение для студента, который, в свою очередь, не является хорошим слушателем, выдавая мысленные речевые реакции в ответ на их слова⁴.

Иначе говоря, слова учителя не представляют ценности для ученика. Повышение ценности слов учителя означает изме-

нение функций слов и использование их в качестве побуждающих факторов. В этом случае анализ СЕО-Т может помочь практикующему врачу также в разработке стратегий обучения для практики выражения просьб.

Во время консультации в средней школе я предложил учителю придать ценность своим словам, дав ученику список из пяти вопросов и сказав ему: «Вы получите доступ к планшету в течение 15 минут, если правильно ответите на эти пять вопросов. Ответы на эти пять вопросов прозвучат в моем рассказе, поэтому обратите внимание на мои слова, и когда вы поймете, что я говорю про один из вопросов, запишите ответ». Студенту дали ручку и разрешили записывать ответы во время урока. Выборочные наблюдения показали резкое повышение внимания ученика (например, зрительный контакт с учителем, просьбы о помощи, записи в списке вопросов). И все это из-за списка вопросов.

С точки зрения анализа поведения, поведение ученика во время выполнения задания улучшилось, так как планшет выступил для него стимулом, и ему было необходимо правильно ответить на пять вопросов, чтобы получить планшет; но доступ к устному выражению слов учителя был закрыт, до тех пор пока ученик не принял участие в коррекционной работе, например, беседуя со своими школьными товарищами или тихо напевая свою любимую песню. Мотивация получения планшета, необходимость выдачи правильных ответов и отсутствие доступа к ответам сформировали СЕО-Т. Эта комбинация мотивации (планшет) и контекста (отсутствие доступа к правильным ответам, необходимым для доступа к планшету) увеличивала ценность произнесенных учителем⁵ слов, которые соответствовали

⁴ Читатель может ознакомиться со статьей Шлингера «Слушание - это вербальная поведенческая реакция» для полного описания особенностей поведения слушателя и изучения отсутствия функциональной разницы в поведении слушателя и поведении говорящего [23].

⁵ Упомянутое совпадение слов учителя и письменного списка вопросов, предположительно, действует в качестве дискриминационного стимула и вызывает реакцию узнавания. Ответная реакция в виде повтора слов учителя и письменная реакция на напечатанные в списке слова может быть концептуализирована как общий контроль побуждений. Обсуждение концепции совместного контроля привел Палмер [19; 20].

ответам в списке вопросов, и привела к реакции, повлекшей за собой контакт ученика со словами учителя (правильное поведение слушателя).

В следующем разделе будут представлены, не претендуя на всеохватность, некоторые примеры использования анализа СЕО-Т при обучении обусловленному поведению в нескольких сферах, большинство из которых относятся к сфере невербального поведения. Читатель может ознакомиться с примерами для их использования в качестве отправной точки создания своего собственного опыта, исходя из потребностей учащихся, которых он обучает. Будут предложены три примера в десяти областях обучения навыкам и один финальный пример. Первый пример каждой области будет описан в рамках прикладного анализа поведения, тогда как остальные два будут изложены простым языком, что даст читателю возможность проанализировать СЕО-Т в отношении анализа поведения.

1. Личная гигиена

— Если еда представляет ценность для ученика, и он должен попросить своих родителей ее приготовить, но еду дадут только после того, как ученик вымоет руки, чистые руки станут побудительным фактором (мотивом), и это приведет ребенка к действиям, в результате которых руки будут вымыты. Целевое поведение: **мытьё рук**.

— Если просмотр телевизора для ученика важен, его просьбы включить телевизор после ужина будут выполнены в качестве побуждения к чистке зубов.

— Если посещение определенного места является предпочтительным и ценным для ученика, родитель выполнит просьбу ребенка и отпустит его, только после того как тот примет душ.

2. Одевание

— Если ученик ценит горячую ванну и требует ее, но доступ к ванне разрешен только после подготовки чистой одежды, чтобы надеть после ванны, то комплект

одежды, помещенный рядом с ванной, будет условно выполнять роль побудительного мотива и повлечет за собой действия по приготовлению чистой одежды. Целевое поведение: **подготовка одежды перед принятием душа/ванны**.

— Если ученик ценит езду на велосипеде, терапевт даст ему ключи для открытия велосипедного замка только после того, как ученик **оденется** с минимальной помощью взрослого.

— Когда пляж имеет ценность для ученика, билет на автобус до пляжа будет предоставлен ученику только после того, как он соберет соответствующий дополнительный комплект одежды.

3. Правила поведения

— Если какая-либо достопримечательность имеет ценность для ученика, и доступ к ней возможен только после выбора правильной автобусной остановки, но учащийся вынужден корректировать свое поведение по некоторым подсказкам (например, здания, вывески на улицах...) в качестве побудительных факторов, его самостимуляция будет ослаблена и приведет к действиям, при которых будет создана видимость этих стимулов. Целевое поведение: **распознавание приближения к пункту назначения при поездках на общественном транспорте**.

— Если для ученика важно посещение кафе, взрослый должен дать указания о том, как добраться до кафе, только если ученик идет рядом со взрослым.

— Если для ученика важно посещение игровой площадки, взрослый выполнит его просьбу и заведет автомобиль только в том случае, если ученик пристегнется ремнем безопасности.

4. Содержание дома

— Если ученик хочет попробовать любимую еду и ему необходимо прежде смешать ингредиенты, потом ее разогреть, перемешивание ингредиентов выступит как побудительный мотив и приведет к действиям, превращающим разные ингредиенты в лю-

бимую еду. Целевое поведение: **приготовление блюда.**

— Если сон важен для ученика, и ему необходима для сна кровать, доступ к кровати предоставляется только после того, как кровать будет заправлена чистыми простынями.

— Когда еда представляет ценность для ученика, и во время еды он сидит за столом, доступ к своему месту он получит только после того, как будет накрыт стол.

5. Понимание времени

— Когда какое-либо телешоу имеет значение для ученика, и доступ к просмотру возможен только после включения телевизора в нужное время, но нет сигнала, когда пора включать телевизор, то часы, показывающие время начала телешоу, будут побудительным мотивом, и это приведет к действиям, требующим обучения распознаванию времени. Целевое поведение: **распознавание времени на цифровых/аналоговых часах.**

— Когда игра на компьютере важна для ученика, и он должен уметь распознавать карточку «компьютер» в своем визуальном расписании, доступ к письменной карточке «компьютер» будет разрешен только после выполнения предыдущих действий, указанных в визуальном расписании.

— Если информация о запланированных каникулах имеет значение для ученика, а взрослый ее не дает, доступ к информации будет открыт только при поиске дат по календарю.

6. Использование технологии

— Если какая-либо песня имеет ценность для ученика, и ему необходимо ее воспроизвести на компьютере, но файл не обнаружен на рабочем столе, вид файла будет выступать в качестве побудительного мотива и приведет к действиям, которые будут напоминать о виде файла. Целевое поведение: **извлечение файла из папки в компьютере.**

— Когда перекус имеет значение для ученика, а взрослый, обычно предоставляющий этот перекус, отсутствует, доступ к еде будет разрешен только после того, как

он попросит еду у взрослого, отправив ему текстовое сообщение.

— Если каникулы имеют значение для ученика, и ему необходимо забронировать номер в отеле, бронирование будет принято только после отправки запроса по электронной почте.

7. Шоппинг

— Когда у ученика есть любимая еда, и он должен купить продукты в магазине, но ингредиентов очень много, и ученик не может выбрать, то список с позициями покупок будет выступать в качестве побудительного фактора для покупок и приведет к созданию такого списка. Целевое поведение: **составление списка товаров для покупки.**

— Когда художественный проект имеет значение для ученика, и ему нужно приобрести весь материал, все необходимые покупки окажутся в его корзине только после их приобретения по списку.

— Когда предметы в корзине имеют значение для ученика, и он должен заплатить за них, оплата товаров в кассе будет разрешена только после подсчета правильной суммы денег.

8. Навыки мелкой моторики

— Когда ученик любит раскрашивать, и ему необходимо достать мелки из контейнера с крышкой, снятие крышки станет побудительным фактором и приведет к процессу ее отвинчивания. Целевое поведение: **отвинчивание.**

— Когда у ученика имеется суп, и ему нужно смешать ингредиенты, это будет возможно только после того, как они будут перемешаны ложкой.

— Когда ученика любит пиццу, и ему дают целую пиццу, а взрослый человек не разрежет ее на куски, то куски пиццы будут доступны только после того, как пицца будет нарезана на куски кухонными ножами.

9. Чтение

— Если ученик хочет поиграть с игрушками, запертыми в шкафу, и доступ к ним

возможен только после выбора одной из них из списка, то названия предметов в списке станут побудительным фактором, и это приведет к составлению списка игрушек. **Целевое поведение: чтение слов.**

— Если завершение художественного проекта имеет большое значение для ученика, и ему необходимо знать о следующих действиях, взрослый не объясняет эти действия ученику, и изучение следующих действий будет возможно только после прочтения описаний шагов в письменной инструкции.

— Когда просмотр фильмов имеет значение для ученика, и он должен сказать взрослому, какой фильм хотел бы посмотреть, он может задавать вопросы только после прочтения и уяснения описания фильмов, опубликованных на интернет-странице.

10. Социальные навыки

— Когда разговор на любимую тему имеет значение для ученика, и он нуждается во внимании со стороны сверстников, но друг может присутствовать на обсуждении только в том случае, если ученик ответит на некоторые вопросы, ответы на вопросы будут выступать в качестве побудительного мотива и приведут к желанию на них ответить. **Целевое поведение: отвечать на вопросы другого человека во время разговора.**

— Когда игрушка важна для ученика, и ему необходимо найти место, где можно ее спрятать, доступ к игрушке будет возможен после того, как он приведет своих товарищей к месту, где была спрятана игрушка.

— Когда игра имеет значение для ученика, а материал, необходимый для игры, еще не готов, приступить к играм можно будет только после того, как ученик согласованно приступит к подготовке игры с товарищами.

11. Связь более чем с одним подходом СЕО-Т

Несмотря на то, что приведенные выше примеры описаны как изолированные по-

веденческие возможности, подавляющее большинство реальных возможностей взаимосвязаны. Следовательно, мы можем также привязать более одной возможности к более длинной последовательности возможностей, каждая из которых предназначена для создания условного побудителя действий, приводящих к возникновению таких побудителей. Доступ к еде может быть закрыт, пока стол не будет накрыт, доступ к необходимой посуде на столе может быть закрыт, до тех пор пока ученик не соберет школьный рюкзак для следующего дня, доступ к школьному рюкзаку может быть закрыт до тех пор, пока ученик не закончит свою классную работу, и прочее, что составляет длинный список взаимосвязанных подходов СЕО-Т, каждая позиция которого должна привести к определенным целевым действиям (например, накрывание на стол, подготовка школьного рюкзака, выполнение школьных заданий).

Как и в реальной жизни, окружение в прошлом, целевое поведение и запрограммированные последствия можно моделировать в бесчисленных комбинациях, в зависимости от содержания поведенческой последовательности и длины цепочки. Кроме того, в зависимости от навыков и соответствия учащегося требованиям, практикующие терапевты могут либо объединять в цепочку и представлять зависимости одновременно, либо постепенно увеличивать длину последовательности цепи, используя техники снижения интенсивности потребностей [21].

Заключение

Карнетт и соавторы заявили, что стратегии обучения, основанные на анализе СЕО-Т, могут быть легки в использовании для практиков, и что в этих стратегиях используются естественные зависимости мотивационных факторов (т.е., конечные мотиваторы цепи поведения), а не искусственно созданные мотиваторы; они могут

также выступать в качестве дополнительного преимущества как для практиков, так и для участника, поскольку их можно включить в существующие предпочтительные виды деятельности [4].

Огромное разнообразие механизмов обучения нельзя включить в один список. Они могут появиться в результате использования анализа СЕО-Т в качестве концептуального инструмента. Следова-

тельно, данная статья достигнет наиважнейшей цели тогда, когда читатель поймет концепцию транзитивно-условного формирующего действия, поймет общие характеристики всех примеров и сможет использовать СЕО-Т в качестве концептуальной основы, с помощью которой адаптирует свои методы обучения к конкретным навыкам и потребностям их учеников. ■

Благодарность

Авторы выражают свою благодарность Винсенту Дж. Карбоне и Денизе Смит за оценку и важные комментарии во время подготовки и написания настоящей статьи.

The Pathophysiological Rationale for Personalized Metabolic Therapy of ASD. Promising Treatments

S.I. Polyakova*,
Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU)
Moscow, Russia
polyakova1963@list.ru

A metabolic disorder is a serious problem. Changes that occur at the cellular level and are associated with biochemical processes lead to malfunctioning of the cell, and further, respectively, of tissue, organ, of the whole organism. Metabolic care is the basis of metabolic therapy. For almost every metabolic regimen of autism spectrum disorder, there is a counter-argument. For this reason, a unified approach to therapy is impossible, since, apart from the “autistic triad”, each person has his own peculiarities. At the present stage, in addition to a gluten-free and casein-free diet, vitamins of groups B and D, polyunsaturated fatty acids, various methods of microbiome correction are used in therapy, but there is no serious evidence base for the effectiveness of therapy for autism spectrum disorders. The article proposes options for the study of metabolic changes in the body, which are the rationale for the development of a scheme of metabolic therapy in the framework of a personalized medical approach to the treatment of autism spectrum disorders.

Keywords: autism spectrum disorders, autism, metabolic therapy, personalized therapy.

The purpose of this article is to acquaint with the complex biochemical processes occurring in the brain, their dependence on the dietary intake, metabolic features, and the gut flora condition. It seems that the detailed description of some biochemical processes, given in the article, may be of interest to young researchers and experienced professionals working with children with autism spectrum disorders.

People with ASD have varying degrees of brain function deficiency. This is due to the violation of neural pathways, the imbalance of inhibiting and activating biologically active

substances, which leads to a decrease in communication skills, the impossibility of socialization, and to some people — to cognitive impairment. Neurotransmitters are included in a wide variety of chemical processes at the level of neurons and synapses. The roles of gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamate/glutaminergic mechanism, transport and synthesis of creatine, cholesterol, pyridoxine — which are cofactors of many reactions of neurotransmitter synthesis (serotonin, norepinephrine), biotin, carnitine were studied. Autism, as a symptom, is described in violation of the dis-

For citation:

Polyakova S.I. The Pathophysiological Rationale for Personalized Metabolic Therapy of ASD. Promising Treatments. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism & Developmental Disorders (Russia)*. 2019. Vol. 17. No. 1 (62). Pp. 55–70. doi: 10.17759/autdd.2019170105

* *Polyakova Svetlana Igorevna*, MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia. E-mail: polyakova1963@list.ru

eases of the urea cycle, partly due to receptor deficiency in oxytocin and other mechanisms [4; 8; 11: 19; 20]. In a small number of studies on an autopsy of the brain of patients with autism, glial cells (neuroglia) predominate over neurons, whereas normally glial cells make up about 40% of all brain cells. The brain sizes of children under the age of one with autism exceed the brain sizes of neurotypical children. But with age, the brain composition changes: there is an increase of white matter, the cerebellum, precisely due to glia [4–6; 8; 11; 14, 17; 19; 22; 24]. Gliosis is the result of the replacement of neurons by glia, and the causes of neuron destruction in cases of autism are variable. There are various theories: autoimmune lesions, post-vaccination reactions with immune damage, infectious, trophic (including hypoxic), metabolic. It is important to determine the causes of gliosis and its location, which significantly affects the clinical manifestations, aphasia, emotional sphere, motor symptoms of people with ASD. In 3/4 of the results of magnetic resonance spectroscopy of patients with autistic traits, there was a decrease in the content of glutamic acid and glutamate in the brain [8].

An individual approach to the treatment of each patient is primarily the identification of personal features of the metabolism. Patients with ASD are known to have unusual eating behavior, hypersensitivity to certain foods, which can manifest themselves as aerophagia, abdominal pain, bowel disorders (both diarrhea and constipation), bloating, which ultimately leads to unwillingness to try new food and the formation of fear of eating [2]. The symptoms of metabolic disorders that appear after a year are described. That is, precisely when children expand their diets and try to introduce new foods into their diets. And, first of all, it concerns gluten-containing products [14; 15].

The essence of gluten intolerance

Cereal grains, especially wheat, are high in high molecular weight protein, gluten. The following are the current ideas about

the mechanisms of gluten intolerance with a description of specific clinical entities and manifestations:

- Allergic: wheat allergy (respiratory and food allergies, gluten-dependent anaphylaxis, contact urticaria);
- autoimmune (celiac disease, gluten ataxia, Dühring's disease);
- and non-autoimmune non-allergic gluten intolerance (or non-coeliac gluten intolerance), *see fig. 1*.

Coeliac disease is a disease that often occurs not only in children, but also in 1-3% of the western population, including the United States, which corresponds to 5 million people living in Europe. Celiac disease is particularly common in Sweden.

Wheat allergy is a type of allergy that is most common in children in their early infancy. In adolescents and adults, it is much less common. In most cases, children “overgrow” this type of allergy by the age of 12.

Non-coeliac gluten intolerance is a disease whose symptoms are triggered by the use of gluten by a patient without coeliac disease or food allergies. For gluten intolerance, not associated with coeliac disease, there are no biological markers.

The most important step in the diagnosis of this disease is the exclusion of coeliac disease and wheat allergy.

Gluten has two fractions – gluten and gliadin. It is the amino acid composition of these proteins that determine the properties and characteristics of hydrolyzed wheat gluten. The essence of the biochemical transformations of gluten in the process of digestion is the overproduction of glutamic acid.

Sources and biological significance of glutamic acid

glutamic acid is a part of proteins and means a lot in their metabolism, being an amino acid with a neurally mediated effect [16]. glutamic acid belongs to the group of replaceable amino acids and means a lot in the body. In the body, it is up to 25% of all amino acids.

Glutamate (a salt of glutamic acid) provides, in particular, the functioning of NMDA receptors and activates them, ensuring the conduction of nervous impulses, organizing such cognitive functions as learning and memory. According to some authors, the dysfunction of NMDA receptors leads to ASD [16].

The key amino acid in the hydrolysis of gluten, gliadin, and glutelin is glutamine acid. Another important point: glutamic acid itself and its salts are flavor enhancers, creating a so-called “umami” taste that the baby already feels with breast milk, although in essence, it is the taste of meat that was extracted during long-term cooking. For all substances, toxicity is a dose-dependent concept. For adults, it is considered safe to consume up to 9 g of glutamate per day.

The list of products excluded from the diet of patients with ASD is expanded to the big four harmful: gluten, casein, soy, and corn.

These foods, rich in glutamic acid, contribute to atrophy of the villi in the small intestine and have neurotoxicity, which is a hot theme for discussion by Neuro Dietitians [21].

The mechanism of molecular mimicry explains the clinical intolerance of not only these four (gluten (including millet and oats), casein, soy, and corn) but already six products: rice and yeast are added to the list.

Contrary to popular belief, the corn-grain protein consists of zein (a partial protein that does not contain lysine) and glutelin (native protein), i.e., 40% per one of each. Corn glutelin contains a large (10–40%) amount of glutamine in its composition; moreover, breeders grow varieties enriched with protein for use in the food industry and to create animal feed [1].

Soy protein contains 21.6% of glutamine – it is more than whey (16.9%), casein (19.5%), egg (13.5%), beef (14.5%) [20]. Despite the combative advertising of soybeans and prod-

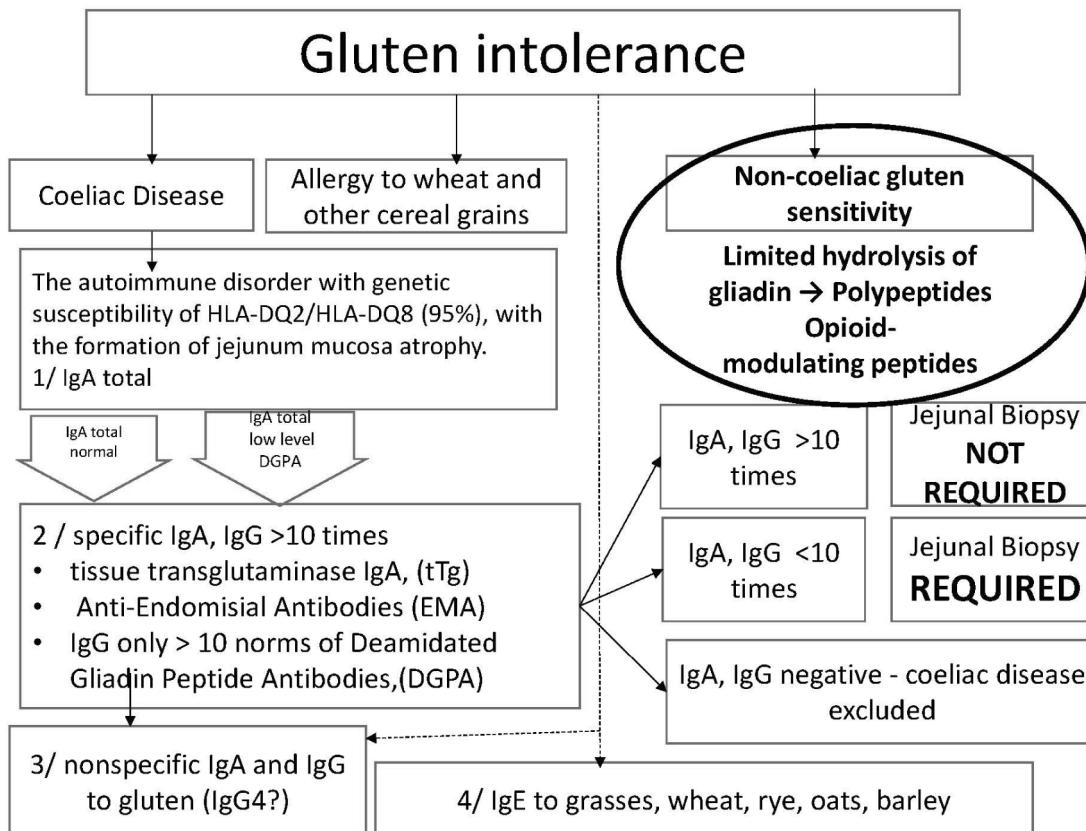


Fig. 1. Gluten intolerance scheme, diagnostic markers. A fragment of non-coeliac intolerance, characteristic of children with ASD, is highlighted.

ucts from it, soy is a stodgy product, that has a large number of “insertions” in the molecule, does not swell and, therefore, has low biological value, referring to partial proteins, because does not contain methionine. There is a lot of information about the useful and not very useful properties of soy, including products from genetically modified soy.

The lack of gluten in the product is not a guarantee of intolerance. It is not about allergy and celiac disease, it is a hydrolysis product – glutamic acid and peptides of gliadin with opiate activity [12].

Glutamic acid is found in all foods of both vegetable and animal origin. In grains— from 1500 mg/100 g of protein in product (corn), to 3400 mg/100 g of protein in Poltavskaya grain (wheat groats), in whole chicken eggs – 1773, in milk from 509 (cow’s milk protein) to 1164 mg/100 g of sheep protein milk, cheese – from 4000 to 6300, fish 1700–3000 mg/100 g of protein. The higher the fat content of the product, the smaller the proportion of protein and, accordingly, amino acids. Therefore, the transition to a ketogenic, more fat-laden diet is often useful not only due to a shift in metabolism from carbohydrates to fats. So, soy contains more than 6000 mg/100 g of glutamic acid. Then a little less – in green peas and parmesan cheese, and only then follow the meat varieties (beef – 2800), etc.

An important role in the hydrolysis of proteins is assigned to the enzyme dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-IV). It is a nonspecific enzyme of many protein substrates, and in particular, gluten and casein. The activity of DPP-IV reduces the content of polypeptides with an opioid effect on the CNS – gluten, and casein. If necessary, on the Internet you can find the trade names of enzymes containing DPP-IV, to use them to improve the digestion of gluten.

Glutamine is an integral part of the most important antioxidant complex – glutathione, which protects cells from oxidative damage. In addition, glutamine is an energy source for rapidly dividing cells, including cells of the immune system. About 1/3 of the energy of these cells is obtained by the oxidation of glutamine.

Ammonia as a neurotoxin

High levels of ammonia and glutamate in the brain are neurotoxic [7; ten]. Their effect on specific brain receptors (NMDA receptors) causes anxiety states. The “circulation” of glutamate is a complex mechanism that ensures the operation of NMDA receptors [7; 10; 23]. Deamination of glutamine to glutamate leads to the formation of ammonia, which, in turn, is associated with a free proton and excreted into the renal tubule lumen, leading to a decrease in acidosis. The conversion of glutamate to α -ketoglutarate also occurs with the formation of ammonia. But the reverse process of ammonia binding leads to an increase of glutamine (“time bomb”) with a potential risk of a hyperammonaemia crise, which, in a severe case, leads to coma, and in a lighter one – to headache, vomiting, impaired consciousness and behavior, other signs of intoxication. In the central nervous system is about 10^6 glutamatergic neurons. Elevated level of glutamate in the synapses between neurons can destroy them, but astrocyte glial cells absorb excess glutamate. It is transported into these cells using the GLT1 transport protein, which is present in the astrocyte cell membrane. Being absorbed by astroglia cells, glutamate no longer causes damage to neurons.

The role of nutrition in hyperammonaemia

Food selectivity, the rejection of certain foods, which is often peculiar to people with ASD, can lead to a lack of such amino acids as ornithine, arginine, citrulline, which are involved in ammonia detoxification. Refusal of protein foods, in particular, of meat, fish, eggs, cottage cheese, etc., can be associated with excessive formation of ammonia during the hydrolysis of dietary protein, as a result of which ammonia is not sufficiently neutralized by the liver, or too much of it is formed. This once again underlines the importance of the principle of balanced nutrition (a little protein – bad, a lot – it can be even worse).

And yet – the autoregulation of metabolic processes consists in the rejection of protein foods, meat, cottage cheese, that is, in the metabolically grounded selectivity of appetite. It should be considerate towards this.

Ammonia (and its ion – ammonium) is the primary nitrogenous slag, which must be converted into less toxic urea in the liver and excreted with urine. With an excess of formation, or with its insufficient neutralization, ammonia easily penetrates the blood-brain barrier and has a neurotoxic effect. The pathogenetic effect of ammonia on the central nervous system is associated with a violation of the Krebs cycle and a decrease in ATP synthesis – adenosine triphosphoric acid [10]. Ammonium causes alkalization of blood (metabolic alkalosis), inhibits gaseous exchange by increasing the affinity of hemoglobin for oxygen, which causes oxygen deprivation in tissues. A vicious circle is formed – hypoxia leads to increased respiration, loss of carbon dioxide, alkalization of blood (respiratory alkalosis); a combination of metabolic and respiratory alkalosis exacerbates impaired gas exchange and damages the cellular Na^+/K^+ pump.

Glutamine is formed from ammonia with glutamic acid, has a high osmolarity, accumulates in the cell, and, in excess, causes cerebral edema, especially astrocytes. The concentration of ammonium in tissues and in the brain, in particular, is 10 times higher than in the blood, but it is the brain that is most sensitive to hyperammonaemia. In the cell, glutamine and asparagine are deaminated, respectively, by glutaminase and asparaginase to form ammonium ion [10]. When collapsing, glutamine in high concentrations leads to hyperammonaemia – this cycle can be repeated many times, supporting intoxication, in a crisis situation – cerebral edema, and in milder cases – behavioral disturbance, vomiting, headache.

There are too little works aimed at studying the level of ammonium in the blood of people with ASD. Some clinical cases are combined in reviews of studies of adult patients with psychiatric diseases [7; 9; 28].

Hyperammonaemia as a symptom may be due to various reasons: hypercatabolism of

the protein (due to trauma, excessive physical activity), protein overeating, starvation (and as a result – autophagy, rhabdomyolysis – processes in which the own tissues are used to maintain homeostasis), disruption of microbiota functioning both in terms of production and utilization of ammonia, lack of enzymes of the urea cycle.

Thus, the ammonia toxicity does not cause any doubts, the level of ammonium more than $60 \mu\text{mol/l}$ ($110 \mu\text{g/dl}$) is considered pathological; the normal level of ammonium ions does not exceed $35 \mu\text{Mol/l}$ (or $60 \mu\text{g/dl}$), intermediate questionable results fall into the “gray zone” and require repeated research.

The determination of the level of ammonia is carried out at any time, not only on an empty stomach. Physiological amount of protein (1 g/kg) challenge is more informative.

Ammonia is also formed from other amino acids by deamination to form ammonium ion, for example, cysteine into pyruvate + ammonia, histidine is converted into urocaic acid and ammonia, glycine into glyoxalic acid and ammonia, glucosamine-6 phosphate into glucose-6-phosphate and ammonia, glutamine to glutamic acid and ammonia. It is important to know for the correct assessment of the spectra of the amino acids, the prescription of a low protein diet and amino acid mixtures and drugs.

The role of microflora in ammonia homeostasis

The growth of yeast and bacteria in the intestine is accompanied by the formation of ammonia, which is easily soluble and overcomes the hematoencephalic barrier [14; 17; 18]. A diet rich in animal protein can also increase the level of ammonia in the body. Magnesium, zinc and taurine are agonists that prevent the activation of NMDA receptors and, accordingly, reduce anxiety, including during hyperammonaemia [16; 25].

It is important to emphasize that the study of the intestinal microbiota by the bacteriological method makes it possible to identify only 10% of the intestinal microbiota, since

already dead microorganisms are taken for analysis. In addition, the microbial community of the small intestine is represented not only by the luminal, but also by the parietal flora, located under the protective layer of the epeithelial mucus.

Alternative methods for the study of microbiota include the sequencing of its representatives, but this is a costly and inaccessible study to date. Also used is registered more than 20 years ago, the **diagnostic method G.A. Osipov “Mass spectrometry of microbial markers” (MSMM)**. This method is based on the reconstruction of microbiota by microbial markers: components of microorganism membranes, serum lipopolysaccharides, punctates, drainage fluid, coprofiltrates, urine, saliva. The advantage of this method allows to evaluate the functional activity and the qualitative diversity of the representatives of the microbiota (including the intestine, and it is more powerful). This promising method is being actively developed.

Deviations in the intestinal microbiota in patients with ASD lead to an imbalance of representatives: decrease in the number of bifidobacteria and lactobacilli (parietal flora), increase in clostridia, fungi, some anaerobes (translucent

flora). Symbiont digestion, complementary to its own, is accompanied by bloating, pain, increased intestinal permeability. This important point in conjunction with sensitization makes the intestine a very weak barrier to the metabolites of both the flora itself and the products of protein hydrolysis with opioid action.

A personalized approach to the prescription of a gluten-free and casein-free diet should be based primarily on clinical efficacy, but laboratory diagnosis of gluten and casein sensitization can be an argument in favor of this restrictive diet. Prescription of the DPP-IV enzyme does not solve the problems of coeliac disease, but it has proven itself very well for the occasional use of gluten for allergies and is especially effective for non-coeliac gluten intolerance.

The study of amino acids and the determination of ammonium must be included in the diagnostic program of children with ASD. Moreover, in the arsenal of specialists there are medications for the correction of hyperammonaemia and various dietary supplements.

As a result of two years of work on the study of metabolic features, eating behavior, diet peculiarities and microbiota in children with ASD, the diagnostic program presented below is proposed.

Table

Diagnostic program for the study of potentially significant metabolic abnormalities in children with autism spectrum disorders

Research methods	Therapeutic approach	Advanced research and prescriptions
Exclusion of antiglyadin antibodies (to tissue transglutaminase, deamidated gliadin peptide) and genetic susceptibility to coeliac of HLA-DQ2/HLA-DQ8	Individual approach to a gluten-free and casein-free diet – Test diet for at least 3 months. Prescriptions: – alpha-galactosidase – DPP-IV – Synthesis of continuity of the intestinal barrier – Mucous reparants – Antisecretory drugs to reduce the aggressive properties of luminal fluids – Production of physiological rest (enzymes) – Correction of defecation (including in the absence of hygienic skills) – FODMAP ¹ diet with the administration of alpha-galactosidase (allowed from 5 years to off-table)	– Determination of exorphins of gluten and casein in urine – Magnetic resonance spectroscopy of the brain – LCHF ² diet in patients with epilepsy

¹ Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols.

² Low Carb High Fat

Research methods	Therapeutic approach	Advanced research and prescriptions
Evaluation of liver function tests	Optimization of detoxification and synthetic functions using ademetionine, tocopherol, acetylcysteine preparations.	Breathing test
Ammonium control on an empty stomach – after taking gluten – after protein load of 1 g/kg	– Correction of amino acids, including subsidies of arginine, ornithine, citrulline (coenzymes and substrates of the Krebs urea cycle). – Low protein diet. – Determination of orotic acid in the urine. – Consultation of a geneticist. – Exclusion of diseases of the urea cycle.	Ammonium monitoring (by individual devices) according to indications
Determination of amino acids in the blood (including glutamine)	– Supplement of deficient amino acids – With an excess of glutamine, the prescription of ammonium scavengers. – Prevention of hyperammonaemic crises	Special formulas for patients with UCD (diseases of the urea formation cycle)
MSMM study by G.A. Osipov	Specific and nonspecific decontamination, correction with metabiotics and symbiotics	– In the future, the study of microbiota drug resistance – Microbiota transplantation
Research of acylcarnitines, free carnitine	– Deviation correction – Prescription of carnitine nootropics, omega-3 fatty acids and similar substrates	
Lactate test	Exclusion of mitochondrial insufficiency	Primary, secondary
Creatinine test	+ creatine phosphokinase	In an optimal way - creatine test in the cerebrospinal fluid
Vitamin-mineral premix	At the request of the parents	

In conclusion, it is important to emphasize that there are no uniquely bad or good molecules in the metabolism, to ensure homeostasis (constancy of the internal environment of the body) there must be a mobile biochemical equilibrium. As a doctor with more than thirty years of experience, I can

recommend a reasonable and gradual nutritional intervention of new products, diets, and medicines.

And, of course, any medical recommendations should be understood and accepted by parents, especially in the case of restrictive and prohibitive measures. ■

References / Литература

1. *Volchanskaya A.A., Konareva V.R., Alenikova Yu.B.* Khimicheskii sostav razlichnykh gibridov kukuruzy [Chemical composition of different corn hybrids]. *Molodoi uchenyi* [Young scientist], 2016, no. 13, pp. 914–916. URL: <https://moluch.ru/archive/117/32343/> [accessed 27.03.2019].
Волчанская А.А., Конарева В.Р., Аленикова Ю.Б. Химический состав различных гибридов кукурузы // Молодой ученый, 2016. № 13. С. 914–916. URL <https://moluch.ru/archive/117/32343>
2. *Bandini L.G., Anderson S.E., Curtin C., Cermak S., Evans E.W. et al.* Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Children. *The journal of pediatrics*, 2010, no. 157(2), pp. 259–264. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.013
3. *Bernardi S., Anagnostou E., Shen J., Kolevzon A., Buxbaum J.D., Hollander E., et al.* In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of the attentional networks in autism. *Brain Res*, 2011;1380:198–205.

4. Bonnot O., Klünemann H., Sedel F., Torjman S. et al. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systemic review. *Orphaner journal of rare diseases*, 2014, Vol. 9, pp. 65–79.
5. Campistol J., Diez-Juan M., Callejón L., Fernandez-De Miguel A., et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(8). pp. 842–847. doi: 10.1111/dmcn.13114.
6. Courchesne E. Abnormal early brain development in autism. *Molecular psychiatry*, 2002, vol. 7, pp. 21–23. doi:10.1038/sj.mp.4001169.
7. Demily C., Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Annals of general psychiatry*, 2014. Vol. 13, № 1. pp. 27–36
8. DeVito T.J., Drost D.J., Neufeld R.W., Rajakumar N., Pavlosky W., Williamson P., et al. Evidence for cortical dysfunction in autism: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 2007;61: p. 465–473.
9. Durieux A.M.S., Horder J., Mendez M.A., Egerton A., Williams S.C.R., Wilson C.E., Spain D., Murphy C., Robertson D., Barker G.J., Murphy D.G., McAlonan G.M. Cortical and subcortical glutathione levels in adults with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2016, Apr; 9(4):429–435. doi: 10.1002/aur.1522. Epub 2015 Aug 20.
10. Felipo V., Butterworth R.F. Neurobiology of ammonia. *Progr. Neurobiol*, 2002. Vol. 67. No 4. pp. 259–279.
11. Frye R.E., Casanova M.F., Fatemi S.H., Folsom T.D., et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, vol. 10, pp 1–9. doi:10.3389/fnins.2016.00192
12. Fukudome S., Yoshikawa M. Opioid peptides derived from wheat gluten: their isolation and characterization. *FEBS Letters*, 1993, vol. 316, pp. 17–19.
13. Hyman S., Stewart P.A., Foley J., Cain U., et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2016, Vol. 46, Issue 1, pp. 205–220.
14. Krajmalnik-Brown R., Lozupone C., Kang D-W., Adams J.B. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 2015, vol. 26. doi:10.3402/mehd.v26.26914
15. Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015. Nov; 18(6):572–5.
16. Lee E.J., Choi S.Y., Kim E. NMDA receptor dysfunction in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Pharmacology*, 2015, vol. 20, pp. 8–13. doi: 10.1016/j.coph.2014.10.00
17. Madore C., Leyrolle Q., Lacabanne C., Benmamar-Badel A., Joffre C., Nadjar A., Layé S. Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of Maternal Inflammation, Dietary Omega 3, and Microbiota. *Neural Plast?* 2016; 3597209
18. Oriach C.S., Ruairi C. Robertson, Stanton C., John F. Cryan., Timothy G. Dinan Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis *Clinical Nutrition Experimental*, 2016. No. 6. pp. 25–38.
19. Page L.A., Daly E., Schmitz N., Simmons A., Toal F., Deeley Q., et al. In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of amygdala-hippocampal and parietal regions in autism. *The American Journal of Psychiatry*, 2006, vol. 163, pp. 2189–2192.
20. Parr J.R. Autism. *Clinical Evidence* [Online] (2008). pii: 0322 [Web resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450315> (retrieved 31.1.2019).
21. Pusponogoro H.D., Ismael S., Firmansyah A., Sastroasmoro S., Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*, 2015. Nov. 104(11):e500–5. doi: 10.1111/apa.13108.
22. Redcay E., Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*, 2005. Jul. 1. 58(1):1–9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.03.026
23. Rose C. Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake/release mechanisms. *J neurochem*, 2006. Vol. 97 (suppl. 1). pp. 11–15.
24. Schiff M., Benoist J-F et al. Should Metabolic Diseases Be Systematically Screened in Nonsyndromic Autism Spectrum Disorders? *Autism and Metabolic Diseases*, 2011. Vol. 6, No 7. pp. 219–32.

Патофизиологическое обоснование персонифицированной метаболической терапии РАС. Перспективные методы лечения

С.И. Полякова*,
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия
polyakova1963@list.ru

Нарушение обмена веществ — серьезная проблема: изменения на клеточном уровне, связанные с биохимическими процессами, приводят к неправильной работе клетки, а далее, соответственно, ткани, органа, всего организма. Коррекция этих нарушений — основа метаболической терапии. Практически для каждой схемы метаболической терапии расстройств аутистического спектра находится свой контраргумент, и единый подход к терапии невозможен, поскольку, кроме «аутистической триады», каждый человек имеет свои особенности. На современном этапе, кроме безглютенной и безказеиновой диеты, в терапии применяются витамины групп В и D, полиненасыщенные жирные кислоты, различные методы коррекции микробиоты, но серьезной доказательной базы эффективности терапии расстройств аутистического спектра не существует. В статье предложены варианты исследования метаболических изменений в организме, которые являются обоснованием для разработки схемы метаболической терапии в рамках персонализированного медицинского подхода к лечению расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, аутизм, метаболическая терапия, персонализированная терапия.

Цель настоящей статьи — ознакомить со сложными биохимическими процессами, происходящими в мозге, их зависимостью от пищевого рациона, особенностей обмена веществ и состояния микрофлоры кишечника. Представляется, что детализированное описание в статье некоторых биохимических процессов может заинтересовать молодых исследователей и опытных специалистов, работающих с детьми, имеющими расстройства аутистического спектра.

Люди с РАС имеют разную степень недостаточности функционирования мозга. Это объясняется нарушением нейронных связей, дисбалансом тормозящих и активирующих биологически активных веществ, что приводит к снижению коммуникативных способностей, невозможности социализации и у части людей — к когнитивным нарушениям. Нейромедиаторы включены в большое количество разнообразных химических процессов на уровне нейронов и

Для цитаты:

Полякова С.И. Патофизиологическое обоснование персонифицированной метаболической терапии РАС. Перспективные методы лечения // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17. № 1 (62). С. 55–70. doi: 10.17759/autdd.2019170105

* Полякова Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия. E-mail: polyakova1963@list.ru

синапсов. Изучены роли гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамат/глутамин-эргического механизма, транспорта и синтеза креатина, холестерина, пиридоксина — кофакторов многих реакций синтеза нейротрансмиттеров (серотонина, норэпинефрина), биотина, карнитина. Аутизм как симптом описан при нарушении болезней цикла образования мочевины, отчасти объясняется рецепторной недостаточностью к окситоцину и прочими механизмами [4; 8; 11; 19; 20]. В небольшом количестве работ по результатам аутопсии мозга пациентов с аутизмом показано преобладание глиальных клеток (нейроглии) над нейронами, тогда как в норме глиальных клеток примерно 40% от всех клеток мозга. Размеры мозга детей до года, имеющих аутизм, превышают размеры мозга нейротипичных детей. Но с возрастом меняется состав мозга: происходит увеличение белого вещества, мозжечка, именно за счет глии [4–6; 8; 11; 14, 17; 19; 22; 24]. Глиоз — результат замещения нейронов глией, а причины разрушения нейронов при аутизме переменны. Существуют различные теории: аутоиммунного поражения, поствакцинальной реакции с иммунным механизмом повреждения, инфекционная, трофическая (в том числе гипоксическая), метаболическая. Важно определение причин глиоза и мест его расположения, что существенно влияет на клинические проявления, афазию, эмоциональную сферу, моторные симптомы людей с РАС. В 3/4 результатов магнитно-резонансной спектроскопии пациентов с аутистическими чертами отмечено снижение содержания в мозге глутаминовой кислоты и глутамата [8].

Индивидуальный подход к терапии каждого пациента — это прежде всего выявление персональных особенностей метаболизма. Известно, что пациенты с РАС отличаются необычным пищевым поведением, гиперчувствительностью к некоторым продуктам питания, которая может проявляться аэрофагией, болью в животе, расстройством стула (как поносами, так и запорами), вздутием живота и наконец приводит

к нежеланию пробовать новые продукты и формированию страха перед приемом пищи и [2]. Описаны симптомы метаболических нарушений, которые появляются после года, именно тогда, когда детям расширяют диету и пытаются ввести в рацион новые продукты. И в первую очередь это касается глютеновых продуктов [14; 15].

Суть непереносимости глютена

В злаках, а особенно в пшенице, содержится высокомолекулярный белок глютен. Ниже перечислены современные представления о механизмах непереносимости глютена с описанием конкретных нозологических форм и проявлений:

— аллергические: аллергия на пшеницу (респираторная и пищевая аллергия, глютенозависимая анафилаксия, контактная крапивница);

— аутоиммунные (целиакия, глютеновая атаксия, герпетиформный дерматит);

— и неаутоиммунная неаллергическая непереносимость глютена (или нецелиакийная непереносимость глютена (англ. NCGS — non-coeliac gluten sensitivity)), см. рис. 1.

Целиакия — это заболевание, часто встречающееся не только у детей, у 1–3% западного населения, включая США, что соответствует 5 миллионам проживающих в Европе людей. Особенно часто целиакия встречается в Швеции.

Аллергия на пшеницу — один из видов аллергии, наиболее часто проявляющийся у детей в раннем младенческом возрасте. У подростков и взрослых она встречается гораздо реже. В большинстве случаев дети «перерастают» этот вид аллергии к 12 годам.

Не связанная с целиакией чувствительность к глютену — это заболевание, симптомы которого запускаются употреблением глютена при отсутствии у пациента целиакии или пищевой аллергии. Для чувствительности к глютену, не связанной с целиакией, не существует каких-либо биологических маркеров.

Наиболее важным шагом при диагностике данного заболевания является исключение целиакии и аллергии на пшеницу.

Глютен имеет две фракции — глютен и глиадин. Именно аминокислотный состав данных белков обуславливает свойства и особенности гидролизата пшеницы. Суть биохимических превращений глютена в процессе пищеварения заключается в гиперпродукции глутаминовой кислоты.

Источники и биологическое значение глутаминовой кислоты

Глутаминовая кислота входит в состав белков и играет важную роль в их обмене, являясь аминокислотой с нейромедиаторным действием [16]. Глутаминовая кислота относится к группе заменимых аминокислот и играет важную роль в организме. Ее содержание в организме составляет до 25% от всех аминокислот.

Глутамат (соль глутаминовой кислоты) обеспечивает в частности функционирование NMDA-рецепторов и активирует их, обеспечивая проведение нервного импульса, организуя такие когнитивные функции как обучение и память. По мнению некоторых авторов, дисфункция NMDA-рецепторов приводит к РАС [16].

Ключевая аминокислота при гидролизе как глютена, глиадина, так и глютелина — глутаминовая. Еще один важный момент: сама глутаминовая кислота и ее соли являются усилителями вкуса, создавая так называемый вкус «умами», который ребенок ощущает уже с грудным молоком, хотя по существу это вкус мяса, выделенный при длительной его варке. Для всех веществ токсичность — понятие дозозависимое, для взрослых считается безопасным употреблять до 9 г глутамата в сутки.

Перечень продуктов, исключаемых из рациона пациентов с РАС, расширен до большой вредоносной четверки: глютен, казеин, соя и кукуруза. Эти продукты, богатые глутаминовой кислотой, способствуют атрофии ворсинок в тонком кишечнике и обладают

нейротоксичностью, что является горячей темой обсуждения нейродиеетологов [21].

Механизмом молекулярной мимикрии объясняется клиническая непереносимость не только этих четырех (глютен (в том числе просо и овес), казеин, соя и кукуруза), а уже шести продуктов: к списку добавляются рис, дрожжи.

Вопреки существовавшему мнению белок кукурузного зерна состоит из зеина (неполноценный белок, который не содержит лизин) и глютелина (полноценный), по 40% каждого. Глютелин кукурузы содержит большое (10–40%) количество глутамина в своем составе, мало того, селекционеры выращивают обогащенные белком сорта для использования в пищевой промышленности и для создания животных кормов [1].

Соевый протеин содержит 21,6% глутамина — это больше, чем сывороточный (16,9%), казеиновый (19,5%), яичный (13,5%), говяжий (14,5%) [20]. Несмотря на агрессивную рекламу сои и продуктов из нее, соя — тяжелый продукт, имеет большое количество «прошивок» в молекуле, не набухает и, соответственно, имеет низкую биологическую ценность, относясь к неполноценным белкам, т.к. не содержит метионин. О полезных и не очень свойствах сои есть много информации, в том числе о продуктах из генномодифицированной сои.

Отсутствие глютена в продукте — еще не гарантия отсутствия непереносимости, потому что дело не в аллергии и не в целиакии, а в продукте гидролиза — глутаминовой кислоте и в пептидах глиадина с опиатной активностью [12].

Глутаминовая кислота содержится во всех продуктах питания и растительного, и животного происхождения. В крупах — от 1500 мг/100 г белка продукта (кукурузе), до 3400 мг/100 г белка в полтавской крупе, в целых куриных яйцах — 1773, в молоке от 509 (белка коровьего молока) до 1164 мг/100 г белка овечьего молока, в сыре — от 4000 до 6300, рыбе 1700–3000 мг/100 г белка. Чем выше жирность продукта, тем меньше доля белка и, соответственно, аминокислот. Поэтому нередко переход на кетогенную, более



Рис. 1. Схема непереносимости глютена, диагностические маркеры. Выделен фрагмент нецелиакийной непереносимости, свойственной детям с РАС

жирную, диету бывает полезен не только за счет смещения метаболизма с углеводов на жиры. Так вот, в сое более 6000 мг/100 г глутаминовой кислоты, затем меньше — в зеленом горошке и сыре пармезан, и только потом следуют сорта мяса (говядина — 2800) и т.п.

Важная роль в гидролизе белков отводится ферменту дипептидил-пептидазе-4 (DPP-IV), неспецифическому ферменту многих белковых субстратов, и в частности, глютена и казеина. Активность DPP-IV уменьшает содержание полипептидов с опиоидным действием на ЦНС — глютена и казеина. При необходимости, в интернете можно узнать торговые названия ферментов, содержащих DPP-IV, чтобы использовать их для улучшения переваривания глютена.

Глутамин — составная часть важнейшего антиоксидантного комплекса — глутатиона, защищающего клетки от окислительного повреждения. Кроме того, глутамин — это

источник энергии для быстродействующих клеток, в том числе и для клеток иммунной системы. Около 1/3 энергии данных клеток получается за счет окисления глутамина.

Аммиак как нейротоксин

Высокий уровень аммиака и глутамата в мозге нейротоксичен [7; 10]. Их влияние на специфические рецепторы мозга (NMDA-рецепторы) вызывает тревожные состояния. «Круговорот» глутамата — сложный механизм, обеспечивающий работу NMDA-рецепторов [7; 10; 23]. Дезаминирование глутамата до глутамата приводит к образованию аммиака, который, в свою очередь, связывается со свободным протоном и экскретируется в просвет почечного канальца, приводя к снижению ацидоза. Превращение глутамата в α -кетоглутарат так же происхо-

дит с образованием аммиака. Но и обратный процесс связывания аммиака приводит к повышению глутамина («бомбы замедленного действия») с потенциальным риском гипераммониемического криза, который в тяжелом случае приводит к коме, а в более легком — к головной боли, рвоте, нарушению сознания и поведения, других признаков интоксикации. В ЦНС находится порядка 10^6 глутаматергических нейронов. Повышенное содержание глутамата в синапсах между нейронами может уничтожить нейроны, но глиальные клетки астроциты поглощают избыток глутамата. Он транспортируется в эти клетки с помощью транспортного белка GLT1, который присутствует в клеточной мембране астроцитов. Будучи поглощенным клетками астроглии, глутамат больше не приводит к повреждению нейронов.

Роль питания в гипераммониемии

Пищевая избирательность, отказ от некоторых продуктов, часто характерные для людей с РАС, могут приводить к нехватке таких аминокислот как орнитин, аргинин, цитруллин, участвующих в детоксикации аммиака. Отказ от белковой пищи, в частности, от мяса, рыбы, яиц, творога и др., может быть связан с избыточным образованием аммиака при гидролизе пищевого белка, в результате чего в печени недостаточно нейтрализуется аммиак, или его образуется слишком много. Это еще раз подчеркивает важность принципа сбалансированности питания (мало белка — плохо, много — может быть еще хуже). И еще — ауторегуляция обменных процессов заключается в отказе от белковой пищи, мяса, творога, то есть в метаболически обоснованной избирательности аппетита. К этому надо относиться внимательно.

Аммиак (и его ион аммоний) — первичный азотистый шлак, который должен превращаться в печени в менее токсичную мочевину и выводиться с мочой. При избытке образования или при недостаточной его нейтрализации аммиак беспрепятственно проникает через гематоэнцефалический

барьер и оказывает нейротоксическое действие. Патогенетическое влияние аммиака на ЦНС связано с нарушением цикла Кребса и снижением синтеза АТФ — аденозинтрифосфорной кислоты [10]. Аммоний вызывает защелачивание крови (метаболический алкалоз), тормозит газообмен за счет увеличения сродства гемоглобина к кислороду, что вызывает кислородное голодание в тканях. Формируется порочный круг — гипоксия приводит к учащению дыхания, потере углекислого газа, ощелачиванию крови (дыхательному алкалозу); сочетание метаболического и дыхательного алкалоза усугубляет нарушение газообмена и повреждает клеточный Na^+ / K^+ насос.

Глутамин образуется из аммиака с глутаминовой кислотой, имеет высокую осмолярность, накапливается в клетке, и, при избытке, вызывает отек мозга, особенно астроцитов. Концентрация аммония в тканях и в мозге, в частности, в 10 раз выше, чем в крови, но именно мозг наиболее чувствителен в гипераммониемии. В клетке глутамин и аспарагин дезаминируются, соответственно, глутаминазой и аспарагиназой с образованием иона аммония [10]. Разрушаясь, глутамин в высоких концентрациях приводит к гипераммониемии, — этот цикл может многократно повторяться, поддерживая интоксикацию, в кризовой ситуации — отек мозга, а в более легких случаях — нарушение поведения, рвоту, головную боль.

Работ, направленных на исследование уровня аммония в крови у людей с РАС, явно недостаточно, некоторые клинические случаи объединены в обзорах исследований взрослых пациентов с психиатрическими заболеваниями [7; 9; 28].

Гипераммониемия как симптом может быть обусловлена различными причинами: гиперкатаболизмом белка (из-за травмы, чрезмерной физической активности), белковым переизбытком, голоданием (и как следствие — аутофагией, рабдомиолизом — процессами, при которых собственные ткани используются для поддержания гомеостаза), нарушением функционирования

микробиоты как в плане продукции, так и утилизации аммиака, недостаточностью ферментов цикла образования мочевины.

Таким образом, токсичность аммиака не вызывает сомнений, патологическим считается уровень аммония более 60 мкМоль/л (110 мкг/дл); нормальный уровень ионов аммония не превышает 35 мкМоль/л (или 60 мкг/дл), промежуточные сомнительные результаты попадают в «серую зону» и требуют повторного исследования.

Определение уровня аммиака проводится в любое время, не только натощак. Провокация физиологическим количеством белка (1 г/кг) более информативна.

Аммиак образуется и из других аминокислот путем дезаминирования с образованием иона аммония, например, цистеин — в пируват + аммиак, гистидин превращается в урокаиновую кислоту и аммиак, глицин — в гликоксалевую кислоту и аммиак, глюкозамин-6 фосфат в глюкозу-6-фосфат и аммиак, глутамин в глутаминовую кислоту и аммиак. Это важно знать для правильной оценки спектра аминокислот, назначения низкобелковой диеты и аминокислотных смесей и препаратов.

Роль микрофлоры в гомеостазе аммиака

Рост дрожжей и бактерий в кишечнике сопровождается образованием аммиака, который легко растворим и преодолевает гематоэнцефалический барьер [14; 17; 18]. Диета с высоким содержанием животного белка может также увеличить уровень аммиака в организме. Магний, цинк и таурин — агонисты, которые предотвращают активацию NMDA-рецепторов, а соответственно снижают тревожность, в том числе при гипераммониемии [16; 25].

Важно подчеркнуть, что исследование микробиоты кишечника бактериологическим методом позволяет выявить только 10% кишечной микробиоты, поскольку на анализ берутся уже отработавшие (мертвые) микроорганизмы. Кроме того, микробное сообщество тонкой кишки представлено

не только просветной, но и пристеночной флорой, расположенной под защитным слоем надэпителиальной слизи.

Альтернативные методы изучения микробиоты включают секвенирование ее представителей (но это дорогостоящее и малодоступное на сегодняшний день исследование) и зарегистрированный более 20 лет назад **диагностический метод Г.А. Осипова «Масс-спектрометрия микробных маркеров» (МСММ)**, основанный на реконструкции микробиоты по микробным маркерам: компонентам мембран микроорганизмов, липополисахаридам в сыворотке крови, пунктатах, дренажной жидкости, копрофильтратах, моче, слюне. Преимущество этого метода позволяет оценить функциональную активность и качественное разнообразие представителей микробиоты (в том числе кишечника, а она более мощная). Этот многообещающий метод активно развивается.

Отклонения в микробиоте кишечника у пациентов с РАС приводят к дисбалансу представителей: снижению числа бифидо-и лактобактерий (пристеночной флоры), увеличению клостридий, грибов, некоторых анаэробов (просветной флоры). Симбионтное пищеварение, дополняющее собственное, сопровождается вздутием, болями, повышением проницаемости кишки. Этот важный момент в совокупности с сенсibilизацией делает кишку весьма слабым барьером на пути метаболитов как самой флоры, так и продуктов гидролиза белков с опиоидным действием.

Персонализированный подход к назначению безглютеновой и безказеиновой диеты должен базироваться прежде всего на клинической эффективности, но и лабораторная диагностика сенсibilизации к глютену и казеину может быть аргументом в пользу этой ограничительной диеты. Назначение фермента DPP-IV не решит проблемы целиакии, но отлично зарекомендовало себя при случайном употреблении глютена при аллергии и особенно эффективно при нецелиакийной непереносимости глютена.

Исследование аминокислот и определение аммония необходимо включить в диа-

гностическую программу детей с РАС. Тем более что в арсенале специалистов есть медикаментозные средства коррекции гипераммониемии и различные БАДы.

Вследствие двухлетней работы по исследованию особенностей обмена веществ, пищевого поведения, своеобразия рациона и микробиоты у детей с РАС предлагается представленная ниже диагностическая программа.

В заключение важно подчеркнуть, что в обмене веществ нет каких-то однознач-

но плохих или хороших молекул, для обеспечения гомеостаза (постоянства внутренней среды организма) должно быть подвижное биохимическое равновесие. Как врач с более чем тридцатилетним стажем могу рекомендовать разумное и постепенное введение новых продуктов, диет и лекарств.

И, конечно, любые врачебные рекомендации должны быть понятны и приняты родителями, особенно в случае ограничивающих и тем более запрещающих мер. ■

Таблица

Диагностическая программа исследования потенциально значимых метаболических отклонений у детей с расстройствами аутистического спектра

Методы исследования	Терапевтические подходы	Перспективные исследования и назначения
Исключение антиглиадиновых антител (к тканевой трансглутаминазе, деамидированному пептиду глиадина) и генетической предрасположенности к целиакии HLA-DQ2 и DQ8	Индивидуальный подход к безглютеновой и безказеиновой диете — Пробная диета минимум 3 мес. Назначения: — альфа-галактозидазы — DPP-IV — Восстановление целостности кишечного барьера — Репаранты слизистой — Антисекреторные препараты для уменьшения агрессивных свойств пищеварительных соков — Создание физиологического покоя (ферменты) — Коррекция дефекаций (в том числе при отсутствии гигиенических навыков) — FODMAP ¹ диета с назначением альфа-галактозидазы (разрешена с 5 лет, до off-table)	— Определение экзорфинов глютена и казеина в моче — Магнитно-резонансная спектроскопия мозга — LCHF ² диета у пациентов с эпилепсией
Оценка функциональных проб печени	Оптимизация детоксикационной и синтетической функции с применением препаратов адиметионина, токоферола, ацетилцистеина	Дыхательный тест
Контроль аммония натощак — после приема глютена — после белковой нагрузки 1 г/кг	— Коррекция аминокислот, в том числе дотации аргинина, орнитина, цитруллина (коэнзимы и субстраты орнитинового цикла). — Низкобелковая диета. — Определение оротовой кислоты в моче. — Консультация генетика. — Исключение болезней цикла образования мочевины	Мониторинг аммония (индивидуальными приборами) по показаниям

¹ Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols. (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы).

² Low Carb High Fat («мало углеводов, много жиров»).

Методы исследования	Терапевтические подходы	Перспективные исследования и назначения
Определение аминокислот в крови (в т. ч. глутамина)	<ul style="list-style-type: none"> – Дотация дефицитных аминокислот – При избытке глутамина назначение скавенджеров аммония. – Профилактика гипераммониемических кризов 	Специальные формулы для больных UCD (болезней цикла образования мочевины)
Исследование МСММ по Г.А. Осипову	Специфическая и неспецифическая декантамация, коррекция метабиотиками и симбиотиками	<ul style="list-style-type: none"> – В перспективе исследование лекарственной резистентности микробиоты – Трансплантация микробиоты
Исследование ацилкарнитиниров, свободного карнитина	<ul style="list-style-type: none"> – Коррекция отклонений – Назначение карнитина и ноотропов, омега-3 ЖК и подобных субстратов 	
Исследование лактата	Исключение митохондриальной недостаточности	Первичной, вторичной
Исследование креатинина	+ КФК	Оптимально — исследование креатина в спинномозговой жидкости
Микроэлементный состав, витаминный профиль	По желанию родителей	

**VII Международная
научно-практическая конференция
«Аутизм. Вызовы и решения»
8–10 апреля 2019 г., Москва**

VII Международная научно-практическая конференция «Аутизм. Вызовы и решения» седьмой год собирает врачей, педагогов, психологов, организаторов здравоохранения и образования, специалистов смежных специальностей со всего мира, чтобы в очном формате обсудить самые актуальные направления в области аутизма. На конференцию традиционно съезжается огромная аудитория участников, она в полной мере отвечает потребностям в профессиональном и человеческом общении представителей всех сторон проблемы аутизма, предоставляя возможность сделать еще один шаг к сближению и объединению под знаком общего понимания аутизма и повышения качества жизни людей с РАС и их близких.

Доклады, лекции, мастер-классы от ответственных специалистов и зарубежных ученых представят проблему аутизма во всем множестве подходов: обучение навыкам и коррекция поведения, инклюзивная среда, медико-биологическая сторона аутизма, роль семьи в реабилитации, развитие пациента (родительского) движения, проблемы взросления лиц с аутизмом и их социальной интеграции, вопросы трудоустройства и продуктивной занятости. Среди зарубежных докладчиков можно будет услышать ученых, исследующих области генетики, неврологии, молекулярной биологии и нейробиологии аутизма. Эксперты из области поведенческих наук и деятельностной педагогики представят новейшие научно-доказательные подходы к обучению лиц с РАС — от раннего вмешательства до функционального обучения взрослых с аутизмом.

Организаторы конференции: Autism Research Institute (США), АНО «Центр проблем аутизма», компания SAP в России, МИЦ «Иммункулус», ГБОУ «Школа № 1465 имени адмирала Н.Г. Кузнецова» г. Москвы, Московский институт психоанализа, при поддержке посольств США и Израиля.

Место проведения: г. Москва, Центр цифрового лидерства SAP, Космодамианская наб., д. 52, стр. 7.

E-mail: conf@autismchallenge.ru

Источник: <http://www.autismchallenge.ru>

**Московский международный
салон образования (ММСО) — 2019
10–13 апреля, Москва**

С 10 по 13 апреля в 75-м павильоне ВДНХ в шестой раз пройдет Московский международный салон образования (ММСО).

ММСО — крупнейшее ежегодное мероприятие в сфере образования в России и самая масштабная в стране выставка новых образовательных технологий, инфраструктурных и интеллектуальных решений — объединит на одной площадке всех участников сферы образования: представителей профессионального и экспертного сообществ, государственных и общественных институтов и бизнес-структур.

Организаторы мероприятия: Министерство науки и высшего образования Российской Федерации и Министерство просвещения Российской Федерации. Салон проводится ежегодно в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации.

В 2019 году ММСО готовится принять более 50 тысяч посетителей со всей страны. Ожидается более 40 зарубежных делегаций и представителей свыше 50 стран. В рамках деловой программы выступят, в том числе в формате «открытого микрофона», более 1200 экспертов и профессионалов в сфере образования.

В рамках ММСО, как и в прежние годы, у ФРЦ МГППУ будет своя площадка.

Деловая программа (<http://mmso-expo.ru/program/>) салона предусматривает форумы, конференции, панельные дискуссии, круглые столы для исследования всей экосистемы образования и современных тенденций развития образовательной среды, для обсуждения национальных проектов (программ) по различным направлениям стратегического развития образования в Российской Федерации.

Место проведения: АО «ВДНХ», выставочный павильон 75, по адресу: г. Москва, проспект Мира, домовладение 119.

Для посетителей вход свободный.

Источник: www.mmso-expo.ru

**Международная научно-практическая
конференция «Инновации в работе с детьми
с расстройствами аутистического спектра (РАС):
исследования и практика DIRFloortime®»
22–24 апреля 2019 г, Москва**

Цель конференции: трансляция опыта оказания помощи детям с РАС с использованием модели DIRFloortime®.

Организаторы конференции: Московский государственный психолого-педагогический университет, Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, Междисциплинарный совет по развитию и обучению (Interdisciplinary Council on Development & Learning, ICDL, США).

Партнер конференции: Фонд «Наше будущее». Информационные партнеры конференции: МИА «Россия сегодня» (проект «Социальный навигатор»), Информационное телеграфное агентство России (ИТАР-ТАСС), АНО «Агентство социальной информации», журнал «Психологическая наука и образование», журнал «Вестник образования», журнал «Аутизм и нарушения развития», Издательский дом «Учительская газета», электронный журнал «Психолого-педагогические исследования PSYEDU.RU», портал психологических изданий PsyJournals.ru, портал психологических новостей PsyPress.ru.

К участию в конференции приглашаются педагоги-психологи, дефектологи, логопеды, учителя, тьюторы, социальные работники, родители, воспитывающие детей с РАС.

Ключевые темы конференции: 1. Понимание РАС с точки зрения подхода DIRFloortime®. 2. DIRFloortime® как междисциплинарная модель работы с ребенком с РАС на основе взаимосвязи эрготерапии, логопедии, психологии и образования. 3. Специфика подхода DIRFloortime®

в работе с детьми с РАС. 4. Оценка индивидуальных особенностей детей с РАС: методология DIRFloortime®. 5. Способы поддержки развития детей с РАС в рамках подхода DIRFloortime®. 6. Способы преодоления поведенческих проблем у детей с РАС при помощи DIRFloortime®. 7. Стратегии индивидуального и группового применения подхода DIRFloortime®. Программа конференции эквивалентна обучающему курсу DIR 101 Института ICDL (США).

По итогам проведения конференции планируется издание специального выпуска журнала «Аутизм и нарушения развития» (Россия) по теме применения DIRFloortime® в работе с детьми с РАС.

Ссылка на страницу журнала на Портале психологических изданий <http://psyjournals.ru/autism/>

Дополнительная информация о программе DIRFloortime®: <http://www.icdl.com/ru>

Формы работы и взаимодействия участников конференции: лекции, презентации, семинары, мастер-классы, панельная дискуссия.

Участие во всех мероприятиях конференции бесплатное.

По итогам проведения конференции участникам будут выданы сертификаты, предоставляющие возможность последующего обучения на следующей ступени курса DIRFloortime® – DIR 201.

Страница конференции на портале Федерального ресурсного центра: <https://autism-frc.ru/work/events/662>

2 апреля — Всемирный день распространения информации о проблеме аутизма

2 апреля во всем мире проходят акции и мероприятия в рамках Всемирного дня распространения информации о проблеме аутизма.

Инклюзивный фестиваль «#ЛюдиКакЛюди» проводится в Москве с 2017 года и в этом году он проходит в статусе межрегионального. Фестиваль объединит сотни организаций, оказывающих помощь детям и взрослым с аутизмом, как государственных, так и общественных. Фестиваль — это возможность узнать о том, что такое аутизм, как живут люди с таким диагнозом, как можно им помочь и как поддержать включение детей и взрослых с РАС в обычную жизнь. Семьи, в которых проживают люди с аутизмом, получают возможность узнать о деятельности самых различных организаций, о возможностях получения помощи, которую эти организации могут оказать.

Главной площадкой фестиваля в Москве традиционно станет музей-заповедник «Царицыно» — один из лучших российских инклюзивных музеев, славящийся своим бережным отношением к любым посетителям — с особенностями и без них. В прошлом году 2 апреля «Царицыно» посетили более 2,5 тысяч человек.

В этом году люди из 38 регионов России, 60 городов отмечают день 2 апреля на 90 различных площадках.